
CAPÍTULO 5

EL FENÓMENO DE LA OBESIDAD HUMANA DESDE LA PERSPECTIVA DE LA CIENCIAS BIOLÓGICAS Y LA INFLUENCIA DE LA CULTURA¹

*Mary Orrego Cardozo**

*Oscar Eugenio Tamayo Alzate***

INTRODUCCIÓN

La nutrición es indispensable para mantener una buena salud y en algunos casos puede afectar la susceptibilidad a enfermedades. El estado nutricional de una persona está determinado por factores biológicos, como por ejemplo, el genotipo, la digestión, la absorción, el metabolismo y la excreción de nutrientes, la edad y la fase del ciclo vital; factores neuropsicológicos, como el deseo de comer, el apetito, el sabor agradable de los alimentos; factores sociales,

¹ Este producto corresponde al programa Reconstrucción del Tejido Social en Zonas de Posconflicto en Colombia, código SIGP, Programa: 57579. Financiado por el Fondo Nacional de Financiamiento para la Ciencia, la Tecnología y la Innovación, Francisco José de Caldas, contrato núm. 213-2018, Código 58960.

* Profesora Investigadora de la Universidad Autónoma de Manizales, <maryorrego@autonoma.edu.co>

** Profesor Investigador Universidad de Caldas y Universidad Autónoma de Manizales, <oscar.tamayo@ucaldas.edu.co>

como la disponibilidad de alimentos y las costumbres culturales, y factores físicoquímicos y médicos, como el gasto de energía y la presencia de alguna enfermedad.

En la literatura científica se han descrito muchas definiciones sobre el término obesidad y, en casi todas, los autores coinciden en que es un fenómeno complejo de abordaje multidimensional, en el cual se establece un desequilibrio entre la ingesta de nutrientes y el gasto de energía en las actividades realizadas por un ser vivo. Para ilustrar, se muestran las siguientes definiciones:

La obesidad, un trastorno complejo, resulta de la interacción entre factores psicológicos, genéticos, metabólicos y ambientales (Camarena, 2004, pp. 34).

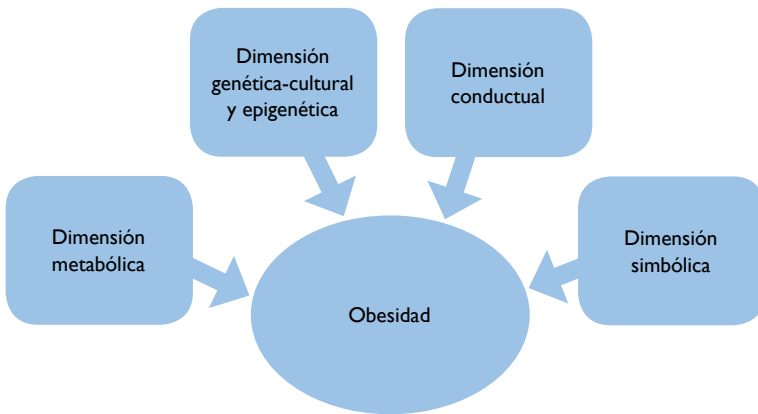
La obesidad refleja un desequilibrio energético positivo entre ingesta calórica, o cantidad de energía recibida con los alimentos, y gasto energético, o cantidad de calorías que consumimos para desarrollar nuestra actividad vital (metabolismo y actividad física). La obesidad aparece cuando el número de calorías ingeridas sobrepasa, de manera crónica, al número de calorías consumidas. Se llega a ese desequilibrio energético por factores genéticos, hormonales y nutricionales. Intervienen también las condiciones del medio y elementos psicosociales. Aunque los genes desempeñan una función importante en la regulación de la masa corporal, no podemos atribuir a cambios genéticos el fenómeno contemporáneo de la obesidad en el mundo occidental. La obesidad se asienta en individuos genéticamente predispuestos y expuestos a condiciones ambientales obesógenas; una dieta hipercalórica y marcado sedentarismo, entre ellas (López y Vidal-Puig, 2007, 74).

Desde un punto de vista termodinámico, la obesidad es el resultado de un balance positivo entre la ingesta y el gasto energético. Por lo tanto, la identificación de los mecanismos moleculares que controlan la ingesta y el gasto energético es un buen punto de partida para resolver el problema (Vidal-Puig, 2002, 36).

La obesidad, como enfermedad, es un trastorno tradicionalmente asumido como un desequilibrio entre el consumo y el gasto de energía (Baynes y Dominiczack, 2006b, p. 209), pero debe considerarse

como un trastorno de causa multidimensional que ha llegado a convertirse, en muchas poblaciones, en un problema de salud pública. En este capítulo se abordará científicamente el problema de la obesidad desde la perspectiva de cuatro dimensiones (figura 1), inspiradas en el texto de Jablonka y Lamb (2005): 1) la dimensión metabólica; 2) la dimensión genética-cultural y epigenética; 3) la dimensión conductual (herencia genética y social), y 4) la dimensión simbólica (el uso de lenguaje y símbolos para el desempeño cultural, social y político). Explicar la obesidad desde estas dimensiones, se justifica, si tenemos en cuenta la relación estrecha entre el medio ambiente, la evolución de las culturas que han influido en las formas de alimentación y la influencia de los medios de comunicación (Puerto-Sarmiento, 2014). Aquí, además, se esbozarán algunas relaciones de interés entre las dimensiones antes señaladas.

Figura 1: Explicación multidimensional de la obesidad



DIMENSIÓN METABÓLICA

En esta dimensión, se aborda la estructura, la función y el metabolismo de los principales nutrientes implicados en la obesidad y algunos componentes del metabolismo que se relacionan con la dimensión genética; lo que este componente aporta teóricamente a la comprensión biológica de los procesos de ingestión, digestión, absorción y metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas y cómo algunas alteraciones genéticas, como el desbalance en consumo y gasto energético (modelos nutricional-energético y dietético-metabólico), pueden incidir en la acumulación de grasa en el tejido adiposo y desencadenar obesidad y, por ende, enfermedades derivadas de ésta, como hipertensión, hiperlipidemia y diabetes tipo II, conocidas en conjunto como síndrome metabólico.

Inicialmente, se presenta la estructura y función de los carbohidratos y los lípidos. En segundo lugar, se explica la digestión de estas biomoléculas. En tercero, se explican los procesos metabólicos que intervienen en el catabolismo y anabolismo de carbohidratos y lípidos principalmente –porque las proteínas no cumplen un papel fundamental en la generación de lípidos y la acumulación de grasas–. Finalmente, se discute acerca del balance energético y cómo influyen sus alteraciones en el fenómeno de obesidad. Además, en la medida que se van explicando las vías metabólicas, se las relaciona con la expresión de algunos genes que codifican enzimas del metabolismo en cuestión y su incidencia en el almacenamiento de grasas o en la obesidad.

Nutrientes

Los nutrientes más importantes son los carbohidratos, los lípidos y las proteínas; aunque los minerales y vitaminas son indispensables porque participan en la catálisis de las reacciones biológicas.

Carbohidratos

Los carbohidratos son compuestos polihidroxilados con función aldehído o cetona o compuestos que por hidrólisis liberan estos polialcoholes. Los carbohidratos se clasifican en monosacáridos, disacáridos y polisacáridos (véase figura 2).

Los monosacáridos pueden ser cetosas –si tienen en su estructura función cetona– o aldosas –si tienen función aldehído–. Además, dependiendo del número de carbonos, pueden ser triosas, tetrosas, pentosas, hexosas, heptosas. La función fundamental de los monosacáridos es ser fuente inmediata de energía y ser precursores de los demás carbohidratos y formar otros compuestos con función estructural como la ribosa y desoxirribosa que forman parte de los nucleótidos. Como ejemplos de azúcares que generan energía podemos mencionar la glucosa y la fructosa, que son los más frecuentes en la dieta alimenticia. En la figura 3 se observa la estructura lineal y la estructura cíclica de algunos monosacáridos.

Figura 2. Clasificación de los polisacáridos

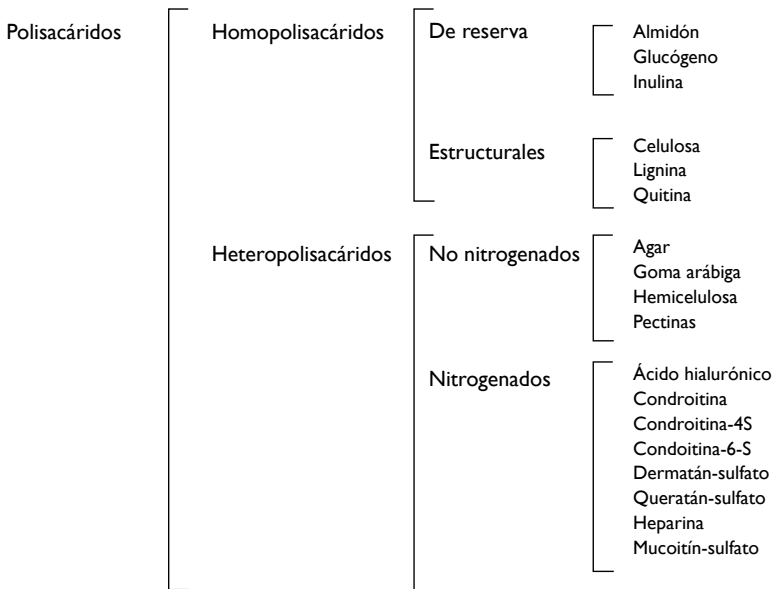
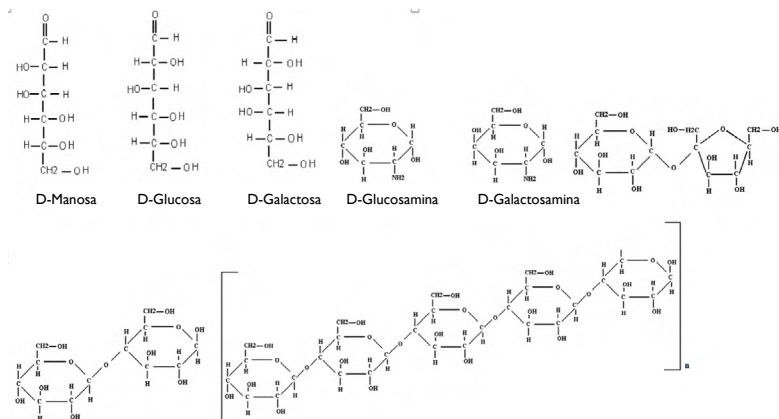


Figura 3. Ejemplos de monosacáridos, disacáridos y un polisacárido

Los disacáridos están formados por la unión de dos monosacáridos; los disacáridos más consumidos en la dieta son la sacarosa o azúcar de mesa y la lactosa o azúcar de la leche, estos azúcares tienen como función generar energía.

Los polisacáridos están conformados por muchas unidades de monosacáridos. El almidón, por ejemplo, es un homopolisacárido formado de glucosa, y es muy abundante en cereales, tubérculos y raíces. El almidón es una de las principales fuentes de carbohidratos en las poblaciones cuya dieta es abundante en cereales, como maíz, arroz y trigo, y en tubérculos, como la patata y la yuca; estos polisacáridos son reserva energética y son la principal fuente de glucosa en nuestra dieta. En la dieta alimenticia también consumimos polisacáridos no digeribles, fuente de fibra, como celulosa, hemicelulosa, lignina, pectina y beta-glucano. Otros polisacáridos importantes son los heteropolisacáridos nitrogenados, dentro de los cuales podemos mencionar el ácido hialurónico, la condroitina sulfatada, el queratán-sulfato y el dermatán-sulfato que unidos a proteínas forman los proteoglicanos, importantes componentes del tejido conectivo como el cordón umbilical, los discos intervertebrales, el líquido sinovial, el humor acuoso, el humor vítreo. Es

importante resaltar que además de generar energía, los carbohidratos cumplen una función estructural en el organismo.

Lípidos

Los lípidos, comúnmente llamados grasas, son compuestos de variada estructura, pero tienen en común ser insolubles en agua y ser solubles en solventes orgánicos. Como consecuencia de la diversidad estructural es difícil clasificar los lípidos; cada autor propone una clasificación diferente y cada una puede presentar limitaciones e interpretaciones variadas.

Tabla 1. Clasificación de lípidos

Lípidos simples	Ejemplo	Lípidos compuestos	Ejemplo
Ácidos grasos	Ácido oleico	Ceras	Cera de abejas
Terpenoides	Vitamina E	Acilgliceroles	Triglicéridos
Carotenoides	Vitamina A	Fosfogliceroles	Lecitina o fosfatidilcolina
Esteroides	Colesterol	Esfingolípidos	Esfingomiolina
Prostaglandinas	PGE		
Tromboxanos	Txa		
Leucotrienos	Ltx 4		

Sin embargo, los lípidos se pueden clasificar en simples, es decir, aquellos que poseen una estructura molecular unitaria y no pueden sufrir ningún tipo de hidrólisis, y en lípidos compuestos, que son los que sufren hidrólisis en dos o más componentes. Al primer grupo pertenecen los ácidos grasos, terpenoides, esteroides, carotenoides, prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos. Al segundo, pertenecen las ceras, los acilgliceroles, los fosfoglicéridos y los esfingolípidos (véase tabla 1). Se explicarán, en algunos apartados, únicamente los lípidos simples y compuestos que están

más implicados con el metabolismo de las grasas y de los carbohidratos y que tienen implicación en el fenómeno de la obesidad, como los AG, los esteroides, las prostaglandinas (lípidos simples) y los acilgliceroles –lípidos compuestos (Herrera, 1991).

Ácidos grasos

Para la nutrición es importante mencionar la función de los ácidos grasos como fuente de energía y como precursores de otros lípidos simples y compuestos. Los ácidos grasos son en su mayoría ácidos monocarboxílicos de cadena lineal, con la fórmula general: R-COOH. En el sistema de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC) se nombra el ácido añadiendo la terminación “ico” al nombre del alcano correspondiente y anteponiendo la palabra ácido. La posición de los grupos sustituyentes se indica por números, correspondiendo el número 1 al carbono del grupo carbono. En la nomenclatura común se nombran las posiciones de los sustituyentes usando letras del alfabeto griego: alfa, beta, gamma, delta, épsilon, entre otras. La letra alfa se refiere al carbono unido al grupo carboxilo, es decir, al carbono 2 en el sistema de IUPAC; la letra beta le corresponde al carbono 3; la letra gamma al carbono 4, y así sucesivamente.

Normalmente, los ácidos grasos se encuentran formando parte de otros lípidos, pero en pequeñas cantidades se encuentran como ácidos grasos libres –en el plasma se transportan unidos a la albúmina–, los cuales generalmente forman parte de seres vivos, contienen desde 4 hasta 36 átomos de carbono y son de cadena lineal con número par de átomos de carbono. Hasta 20 carbonos constituyen las grasas y con más de 20 carbonos constituyen las ceras.

Los ácidos carboxílicos tienen puntos de ebullición y de fusión más altos que otros compuestos orgánicos de peso molecular semejante, que no formen puentes de hidrógeno y/o que no sean polares. La presencia del grupo hidroxilo hace que los ácidos

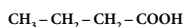
puedan formar puentes de hidrógeno con otras moléculas; ésta es, en buena parte, la causa del comportamiento físico de estos compuestos.

Los AG son moléculas anfipáticas porque poseen una región polar (grupo carboxilo) y una región apolar (cadena hidrocarbonada); es esta característica la que les permite, en presencia de agua, formar organizaciones moleculares llamadas micelas. Los puentes de hidrógeno y el número de átomos de carbono determinan la solubilidad de los ácidos grasos en agua. A medida que aumenta la cadena de carbonos se van haciendo cada vez más insolubles en agua, y a medida que disminuye se hacen más solubles. Esta propiedad influye en el paso de los AG a través de las membranas celulares.

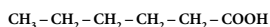
Los ácidos grasos presentes en la naturaleza son ácidos grasos saturados y ácidos grasos insaturados o no saturados. Los ácidos saturados se caracterizan porque todos los enlaces que presenta el carbono en la cadena hidrocarbonada son enlaces sencillos; son los que predominan en las grasas sólidas como el cebo. Los ácidos grasos insaturados se caracterizan porque en la cadena hidrocarbonada los átomos de carbono pueden presentar dobles ligaduras, como los ácidos linoleico, linolénico y araquidónico (poliinsaturados) que son conocidos como los “ácidos grasos esenciales”. Los animales alimentados con una dieta exenta de grasas no crecen, se vuelven estériles y presentan enfermedades cutáneas y renales. En el ser humano, especialmente en los niños, también son esenciales en la dieta. La carencia de estos ácidos provoca la aparición de enfermedades de la piel.

Figura 4. Ejemplos de ácidos grasos saturados e insaturados

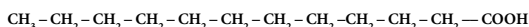
a) Ácidos grasos saturados



Ácido butanoico

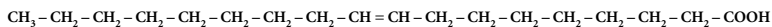


Ácido caproico

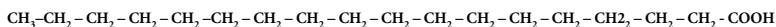


Ácido láurico

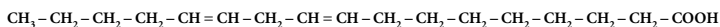
b) Ácidos grasos insaturados



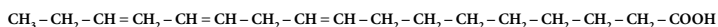
Ácido oleico



Ácido esteárico



Ácido linoleico



Ácido linolénico

En la naturaleza existen ácidos grasos polifuncionales. Son aquellos que contienen en su estructura otros grupos funcionales, como el grupo hidroxilo o el grupo cetona. Por ejemplo, el ácido beta-hidroxibutírico, el ácido alfa-hidroxiopropanoico o el ácido láctico, el ácido acetoacético, el ácido alfa-cetopropanoico o el ácido pirúvico.

Tabla 2. Ejemplos de ácidos grasos saturados e insaturados

Saturados/ Nombre	Núm. carbonos	Insaturados/ Nombre	Núm. carbonos	Núm. de dobles enlaces	
Butírico	4	Palmitoleico	16	1	16:1
Caproico	6	Oleico	18	1	19:1
Caprílico	8	Linoleico	18	2	18:2
Caprílico	10	Linolénico	18	3	18:3
Laúrico	12	Araquidónico	20	4	20:4
Mirístico	14	Nervónico	24	1	24:1
Palmítico	16				
Esteárico	18				
Araquídico	20				
Behénico	22				
Lignocérico	24				
Cerótido	26				
Montánico	28				
Melítico	30				

Otros ácidos grasos de importancia biológica son los ácidos dicarboxílicos y tricarboxílicos: ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico. Muchos hidroxiacidos, cetoácidos, ácidos di y tricarboxílicos son intermediarios importantes del metabolismo; por ejemplo, en el ciclo de Krebs o en la formación de cuerpos cetónicos, vías metabólicas importantes en el metabolismo y que se ven afectadas en procesos de obesidad y diabetes tipo II.

A nivel biológico, la principal reacción de los ácidos grasos es la esterificación; ésta sucede cuando un ácido reacciona con un alcohol, con la pérdida de una molécula de agua, ejemplo:



Esteroides

Los esteroides son lípidos que se sintetizan a partir del isopentenil-pirofosfato, su estructura está relacionada con la del anillo esterano o ciclopentanoperhidrofenantreno (los anillos tienen carácter saturado). Generalmente, las sustancias derivadas del ciclopentanoperhidrofenantreno tienen grupos metilo (-CH₃) en las posiciones 10 y 13 para originar los carbonos 18 y 19. En el carbono 17 a menudo se presenta una cadena lateral. La longitud de la cadena lateral y la presencia de metilos en C10 y C13 permiten agrupar estas sustancias en esteroides, esteroides que contienen uno o más grupos hidroxilo, tienen dos grupos metilo en C10 y C13, de 8 a 10 átomos de carbono en la cadena lateral, son abundantes y están ampliamente distribuidos en los organismos. Además, se pueden considerar derivados del colesterol o de su precursor el 7-deshidrocolesterol, con lo que los ácidos biliares tienen grupos metilo en posiciones C10 y C12 y en la cadena lateral 5 átomos de carbono. Así, los corticoides suprarrenales y la progesterona tienen dos carbonos en la cadena lateral; y los andrógenos y los estrógenos, en los cuales falta el metilo en C10 y no tienen cadena lateral.

Esteroles

El colesterol (3-hidroxi-5,6-colesteno) es un esteroide de 27 átomos de carbono, cuyo grupo hidroxilo adopta configuraciones B. Aunque se encuentra en ciertas algas, se considera como un esteroide típicamente de animales. Abunda en el tejido nervioso, pero se encuentra en las células de todos los tejidos, ya sea en forma libre o esterificado, con ácidos formando ésteres de colesterol.

El colesterol se sintetiza a partir de la condensación de tres moléculas de acetil-CoA para formar mevalonato y éste por descarboxilación y activación se convierte en isopentenil pirofosfato (unidad isoprenoide activa). La unión de varias unidades isoprenoide origina el compuesto de 27 átomos de carbono. Los ésteres de colesterol son sustancias saponificables y la esterificación se hace

entre el grupo carboxilo (-COOH) del ácido graso y el grupo hidroxilo (OH) del carbono 3 del colesterol. Cuando el núcleo del colesterol pierde dos hidrógenos en los carbonos 7 y 8, se produce una doble ligadura entre ellos, y su estructura se parece más a la del ergosterol, esta sustancia es el 7-deshidrocolesterol. Cuando el ergosterol y el 7-deshidrocolesterol son sometidos a radiación ultravioleta originan una familia de compuestos con actividad vitamínica tipo D, dentro de los cuales se destacan el ergocalciferol y el colecalciferol.

Ácidos biliares

Los ácidos biliares son esteroides con 24 átomos de carbono, son sintetizados en el hígado a partir del colesterol, aproximadamente de 200 a 500 mg por día. El 75 % del colesterol es utilizado por el hígado para sintetizar los ácidos biliares. Se han aislado 7 ácidos biliares, los cuales se caracterizan por tener en el carbono 17 del anillo esterano una cadena de 5 átomos de carbono, siendo el último un grupo carboxilo. De acuerdo con su origen, los ácidos biliares se clasifican en primarios, secundarios y terciarios. Ejemplos de los primeros son los ácidos cólico y quenodesoxicólico; los ácidos desoxicólico, litocólico y 7-cetoliticólico son ejemplo de los secundarios; los ácidos sulfoliticólico y ursodesoxicólico son terciarios.

Los ácidos biliares primarios se sintetizan en el hígado a partir de colesterol no esterificado; los secundarios se forman en el intestino delgado por acción de la microbiota bacteriana, los cuales por modificaciones hepáticas y bacterianas posteriores producen los ácidos biliares terciarios. Los ácidos biliares difieren unos de otros en los grupos hidroxilo (OH) que contienen: el ácido cólico tiene 3 OH en los carbonos 3, 7 y 12; el ácido desoxicólico tiene 2 OH en los carbonos 3 y 12; el quenodesoxicólico tiene OH en los carbonos 3 y 7 y el ácido litocólico tiene OH en el carbono 3. Los ácidos primarios constituyen el 80 % de los ácidos biliares en el ser humano. Los ácidos glicocólico y taurocólico son los ácidos principales en la

bilis y se encuentran en una relación de 3 a 1; su secreción diaria es de 5 a 15 mg.

Hormonas esteroideas

Las hormonas derivadas de los esteroides se producen en las glándulas suprarrenales, el ovario y el testículo; de acuerdo con los efectos que producen se diferencian en cuatro tipos fundamentales: glucocorticoides, mineralocorticoides, esteroides gonadales y progestágenos. Los glucocorticoides gonadales y los estrógenos se sintetizan especialmente en el ovario; los andrógenos se producen fundamentalmente en el cuerpo lúteo del ovario. Es importante tener en cuenta que la glándula suprarrenal sintetiza todas las hormonas esteroideas, aunque en distinta proporción; el ovario y el testículo sintetizan ambos tipos de esteroides gonadales. La progesterona es sintetizada por todas estas glándulas, aunque no la segregan, por ser esta hormona un precursor de las demás.

Para el metabolismo de los carbohidratos, que son muy importantes en el fenómeno de la obesidad, los glucocorticoides son fundamentales porque son hormonas que contribuyen a regular el uso de la glucosa en el organismo: cuándo se oxida glucosa para proporcionar energía y cuando se almacena como glucógeno para las necesidades energéticas futuras. Los glucocorticoides tienden a evitar la captación de glucosa por los tejidos. Los glucocorticoides y la insulina mantienen el equilibrio del cuerpo entre el exceso y la falta de glucosa. También afectan la utilización de proteínas y grasas del cuerpo. La cortisona, el cortisol y la corticosterona son los glucocorticoides más importantes.

Prostaglandinas

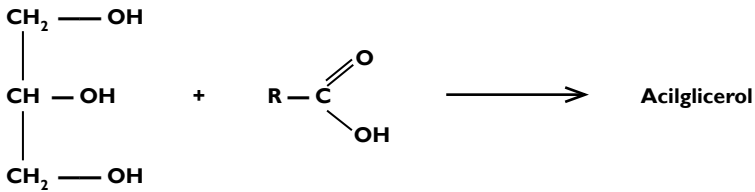
La obesidad se caracteriza porque se pueden presentar fenómenos de inflamación en las personas que la padecen y, dentro de los lípidos simples, las prostaglandinas son mediadores de la inflamación

con estructuras relacionadas con el ciclopentano, derivado de los ácidos grasos poliinsaturados como el araquidónico. Las prostaglandinas fueron descubiertas por Kurzrok y Lieb, en 1930, al estudiar el efecto del semen sobre el útero (Nassar, 1986). Al principio se pensaba que estos compuestos provenían de la próstata y por esta razón se le dio el nombre de prostaglandinas. Hoy se sabe que existen virtualmente en todos los tejidos de los mamíferos y actúan como hormonas locales. Tienen importantes actividades fisiológicas y farmacológicas. Las prostaglandinas se sintetizan en el cuerpo por oxidación y ciclación de cadenas lineales de ácidos grasos insaturados que contienen 20 carbonos (eicosanoicos). El ácido araquidónico se transforma en la estructura de una prostaglandina cuando los carbonos 8 y 12 se unen para formar un anillo ciclopentano.

La nomenclatura de las prostaglandinas se basa en el esqueleto del ácido prostanoico y cada una de ellas fue originalmente designada con una letra; dependiendo del tipo de sustituyente en su anillo ciclopentano y de su subíndice que indica el número de dobles enlaces en sus cadenas laterales. Por ejemplo, las prostaglandinas tipo E tienen el anillo ciclopentano con grupos hidroxilo y cetona, en posiciones 11 y 9 respectivamente. Las prostaglandinas F tienen grupos oxhidrilo en C9 y C11. Las prostaglandinas D son isómeros de las PGE, tiene un oxhidrilo en C9 y un grupo cetónico en C11. Las prostaglandinas A tienen un grupo cetónico en C9 y un doble enlace en C10–C11. Las prostaglandinas B tienen un grupo cetónico en C9 y un doble enlace en C8–C12.

Acilgliceroles

Los acilglicéridos, llamados también acilgliceroles o simplemente grasas, son ésteres de glicerol con ácidos grasos, por lo tanto, son considerados lípidos compuestos.



La estructura del glicerol permite establecer tres enlaces éster por poseer tres grupos hidroxilo, de acuerdo al número de ácidos grasos que se unan, los acilgliceroles se clasifican en:

- Monoacilgliceroles o monoglicéridos.
- Diacilgliceroles o diglicéridos.
- Triacilgliceroles o triglicéridos.

El ácido graso que se esterifique con el glicerol puede ser saturado o insaturado y puede tener hasta 20 o 24 átomos de carbono. Los acilgliceroles se almacenan en el tejido adiposo y pueden aumentar por el alto consumo de grasas o de carbohidratos. Su función es servir de reserva energética en estados de ayuno prolongado.

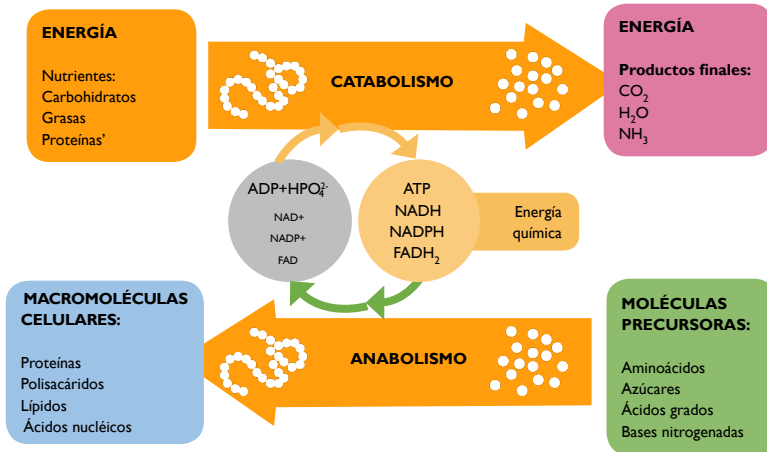
Metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas

El metabolismo se refiere al conjunto de transformaciones químicas que se producen en una célula o en un organismo; suceden a través de una serie de reacciones llamadas vías metabólicas y casi todas son catalizadas enzimáticamente. En cada una de las reacciones, los sustratos o reactivos sufren cambios químicos específicos, como eliminación, transferencia o adición de un grupo químico funcional. El reactivo o precursor en una vía se convierte en un producto pasando por una serie de metabolitos intermedios. El metabolismo incluye dos fases: el catabolismo y el anabolismo.

El catabolismo (figura 5) se refiere a la fase de degradación, en la cual los carbohidratos, los lípidos y las proteínas se convierten

en moléculas sencillas, como ácido láctico, ácido pirúvico, amoníaco, dióxido de carbono y agua; estas vías catabólicas liberan energía y, parte de ésta, se conserva en forma de ATP o en transportadores electrónicos reducidos, como nicotinamida-adenina-dinucleótido-reducido, fosfato de nicotinamida-adenina-dinucleótido reducido y flavina-adenina-dinucleótido-reducido (NADH, NADPH y FADH₂); el resto de energía producida se pierde en forma de calor. El anabolismo se refiere a la fase de biosíntesis, los precursores pequeños y sencillos se unen para formar moléculas de mayor tamaño y más complejas, como polisacáridos, proteínas, ácidos nucleicos. Las vías biosintéticas o anabólicas requieren gasto de energía proveniente de la transferencia del grupo fosforilo y de los agentes reductores NADH, NADPH y FADH₂ (figura 5).

Figura 5: Representación del metabolismo catabólico y anabólico



Fuente: Melissa Zuluaga, ajustado de Lenhinger, 2003.

Algunas rutas metabólicas son lineales, otras son cíclicas y otras tienen forma de espiral, como se verá más adelante. Antes de revisar las principales vías metabólicas que transforman carbohidratos y lípidos, y que son las biomoléculas cuyo metabolismo está más

implicado en el proceso de obesidad, se presentan a continuación los procesos de digestión y absorción; procesos que permiten convertir grandes moléculas, consumidas en la dieta alimenticia, en moléculas sencillas capaces de atravesar las células de la mucosa intestinal hacia el torrente sanguíneo, medio que tiene como finalidad transportar azúcares, aminoácidos, ácidos grasos, monoacilgliceroles a las células de los tejidos hepático y extrahepático para que puedan sufrir los procesos catabólicos o anabólicos, según los requerimientos del organismo.

Procesos de digestión y absorción

La digestión es un proceso de hidrólisis que se realiza en el tracto digestivo y tiene como finalidad desdoblar macromoléculas, como proteínas, ácidos nucleicos, polisacáridos y triglicéridos, hasta obtener biomoléculas sencillas, como aminoácidos, bases nitrogenadas, ácidos grasos, glicerol y azúcares.

Las reacciones de hidrólisis son catalizadas por enzimas llamadas hidrolasas y éstas tienen como función romper enlaces en presencia de agua. Las hidrolasas pueden romper varios tipos de enlaces. Por ejemplo, si rompen enlaces peptídicos entre los aminoácidos, se denominan peptidasas; si rompen enlaces glicosídicos entre azúcares, se llaman glicosidasas; si rompen enlaces éster entre ácidos y alcoholes, se llaman esteratas.

A continuación, se presentan algunas reacciones de hidrólisis. Identificar el tipo de enlace formado entre las moléculas y deducir la hidrolasa que cataliza la reacción, es un buen ejercicio para aprender a identificar las enzimas:

Figura 6. Hidrólisis de un disacárido

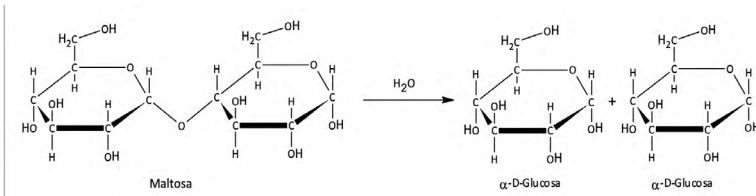


Figura 7. Hidrólisis de un triglicérido

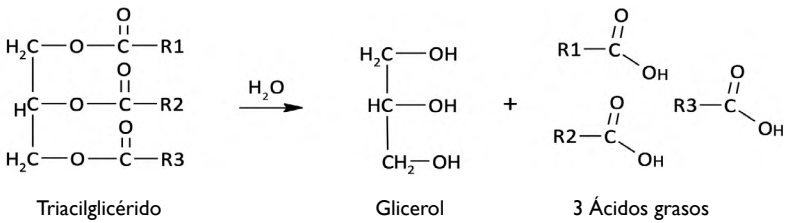
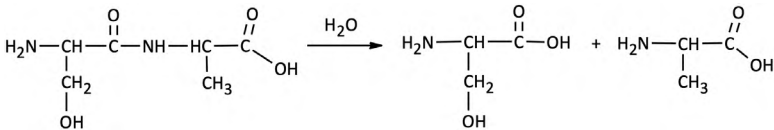


Figura 8. Hidrólisis de un dipéptido



Digestión de carbohidratos

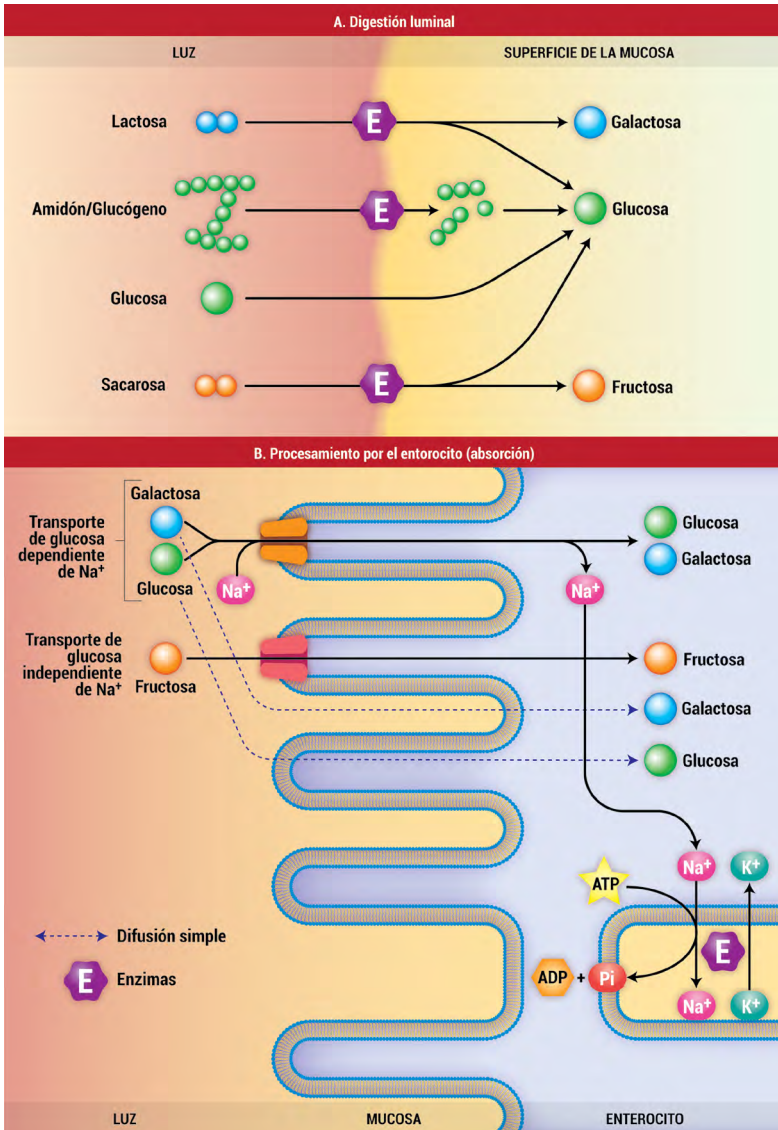
La digestión de polisacáridos empieza en la boca con el proceso de masticación y salivación, este último tiene la finalidad de hidratar los polisacáridos, proceso importante para la acción de la amilasa, enzima contenida en la saliva que hidroliza los enlaces glicosídicos alfa-1,4- entre las moléculas de glucosa que forman los polisacáridos provenientes de los alimentos de la dieta, como cereales, tubérculos y raíces, originando polisacáridos de cadenas de glucosas más cortas. Pero la digestión de carbohidratos en la boca no es muy importante, dado el corto tiempo que permanecen en esta estructura antes de pasar a través del esófago hacia el estómago.

En el estómago es liberado el jugo gástrico, uno de sus principales componentes es el ácido clorhídrico que actúa sobre los almidones (polisacáridos) y azúcares y, a su vez, inactiva la amilasa salival proveniente de la boca; esta inactivación conlleva impedir la hidrólisis de carbohidratos en esta porción del tubo digestivo.

En el intestino delgado, la amilasa pancreática continúa hidrolizando los polisacáridos complejos hasta formar carbohidratos de menor peso molecular, como las dextrinas, los oligosacáridos y los disacáridos. Estos últimos son hidrolizados por las disacaridasas para dar origen a monosacáridos, como glucosa, fructosa, galactosa, manosa, que luego serán absorbidos (véase figura 9).

La absorción consiste en el paso de nutrientes desde la luz del tubo intestinal hasta las células de la mucosa intestinal y desde éstas hasta el torrente sanguíneo (véase figura 9). En la parte apical de las células de la mucosa intestinal (prolongaciones de la membrana llamadas microvellosidades) se da un fenómeno de simporte, en el cual, por ejemplo, pasan a través de la proteína transportadora –una molécula de glucosa y dos iones sodio (Na^+)–. Los iones de sodio pueden intercambiarse en la bomba de sodio y potasio y las moléculas de glucosa pasan al torrente sanguíneo a través de los transportadores 2 de glucosa (GluT2), que se encuentran ubicados en la parte basal de la célula.

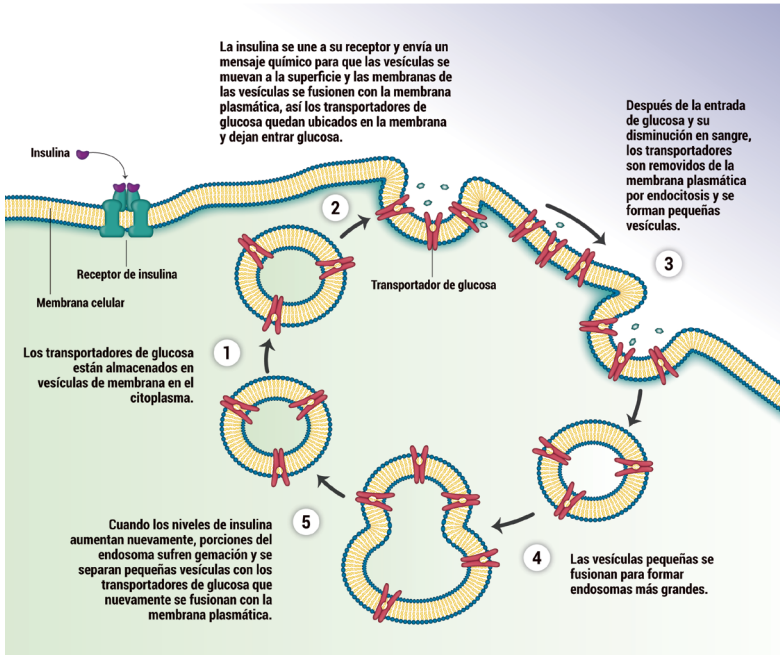
Figura 9. Representaciones de la digestión y la absorción de carbohidratos



Una vez que la glucosa es absorbida, ésta pasa al torrente sanguíneo, lugar donde se genera hiperglicemia, como consecuencia se libera insulina desde el páncreas al torrente sanguíneo con la finalidad

de facilitar la entrada de glucosa a los tejidos extrahepáticos, como aparece en la figura 10.

Figura 10. Mecanismo que permite la ubicación de los transportadores de glucosa en la membrana plasmática y su almacenamiento en vesículas en el citoplasma



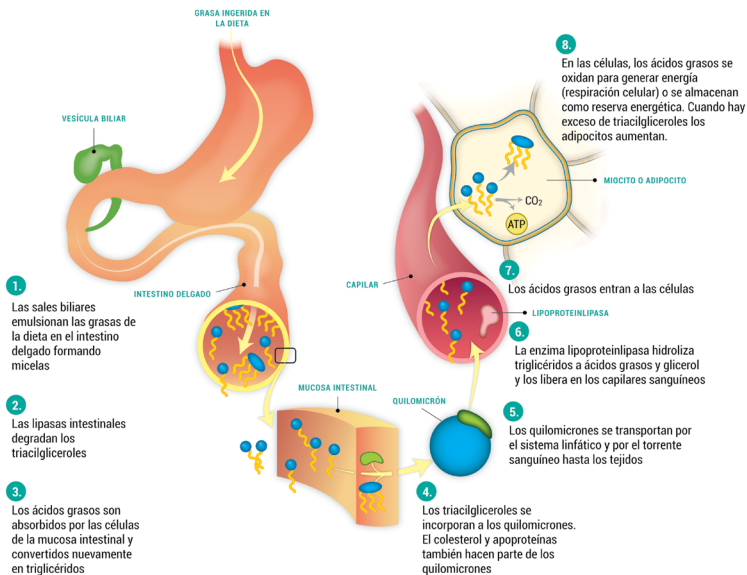
Fuente: adaptado de Orrego, Tamayo, Ruiz, 2016.

Digestión de lípidos

Los principales lípidos consumidos en la dieta (aproximadamente el 90 %) son triacilgliceroles y en menor proporción fosfolípidos, colesterol, ésteres de colesterol y ácidos grasos no esterificados. Estas moléculas son hidrofóbicas, deben hidrolizarse y emulsionarse a gotas muy pequeñas (micelas) por compuestos liposolubles antes de ser absorbidas por las células de la mucosa intestinal. Las vitaminas liposolubles A, D, E, K y muchos otros lípidos como el colesterol se absorben disueltos en micelas.

La digestión de triacilgliceroles inicia en la boca por acción de la lipasa lingual que rompe los enlaces éster entre el ácido graso y el alcohol del carbono 3 del glicerol, produciendo 1,2-diacilgliceroles y ácidos grasos libres (véase figura 11), aunque este proceso es muy limitado en la boca. En el estómago, el calor ayuda a licuar los lípidos y el peristaltismo contribuye a la formación de la emulsión lipídica, este proceso, también, es facilitado por las lipasas salival y gástrica. Al comienzo, la hidrólisis de los triacilgliceroles es lenta por las fases acuosa y lipídica separadas, pero una vez que comienza la producción de ácidos grasos, éstos sirven como surfactantes que fragmentan las gotas de grasa en partículas más pequeñas, lo que aumenta la superficie mejorando la rapidez de la hidrólisis. Luego los lípidos salen del estómago hacia el duodeno.

Figura 11. Representación de la digestión de lípidos



Fuente: Melissa Zuluaga, adaptado de Lehninger, 2003.

En el duodeno, los ácidos biliares contribuyen a la solubilización; la secreción de ácidos biliares es estimulada por la hormona

colecistocinina. El páncreas segrega la lipasa pancreática que es protegida contra inactivación, de las sales biliares, por la colipasa pancreática. Por acción de estas enzimas, una porción muy pequeña de TG es hidrolizada completamente a ácidos grasos y glicerol; los productos principales de la digestión son los 2-monoacilglicérols (2-MAG), que son absorbidos por los enterocitos.

Las sales biliares solubilizan los lípidos porque ayudan a convertir las emulsiones en micelas, las cuales median el transporte del lípido digerido a través del medio acuoso del tubo intestinal hasta acercarlos hasta el borde en cepillo de los enterocitos (células de la mucosa intestinal) donde sucede la absorción.

La absorción de los lípidos en las células epiteliales del intestino delgado se lleva al cabo a través de la membrana plasmática por difusión. Casi el 100 % de los ácidos grasos y de los 2-MAG que son ligeramente hidrosolubles se absorben, mientras que lípidos insolubles en agua como el colesterol se absorben entre un 30 y un 40 %. Las sales biliares pasan al íleon, donde se absorben y pasan nuevamente al hígado por la llamada circulación enterohepática (Baynes y Dominiczak, 2006a, p. 125). Los ácidos grasos de cadena larga absorbidos se esterifican con glicerol para formar triacilglicérols, que luego forman parte de los quilomicrones para ser transferidos al sistema linfático.

Digestión de proteínas

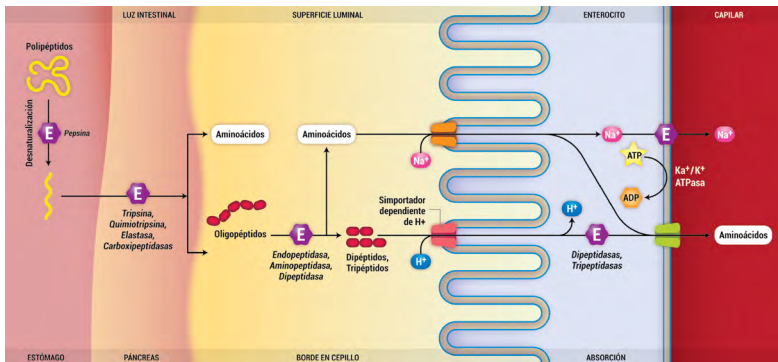
La hidrólisis de proteínas comienza en el estómago, el ácido clorhídrico baja el pH a 1 o 2; a este valor las proteínas sufren el proceso de desnaturalización, rompimiento de fuerzas intermoleculares que mantienen el plegamiento, proceso que las hace más accesibles a la acción enzimática de las proteasas (véase figura 12). Las células de la mucosa gástrica segregan pepsinas en forma de pepsinógenos A y B que se activan a pH inferiores a 5 o por auto catálisis de la pepsina activa. Cuando el pH del medio se encuentra por encima de 2, el péptido se une a la pepsina y la inhibe, pero cuando el pH desciende

a 2, la pepsina se activa y lleva a cabo el proceso de hidrólisis hasta formar péptidos y aminoácidos libres. La digestión de proteínas en el estómago estimula la secreción de colecistocinina en el duodeno, promoviendo la liberación de enzimas pancreáticas.

Las enzimas pancreáticas liberadas en el duodeno son quimiotripsina, elastasa y carboxipeptidasas A y B. La tripsina hidroliza los enlaces peptídicos entre lisina y aminoácidos aromáticos contenidos en la estructura de las proteínas. La elastasa rompe enlaces peptídicos entre aminoácidos hidrofóbicos, el efecto es producir aminoácidos libres y péptidos de bajo peso molecular que contienen entre 2 y 8 aminoácidos. Además, el páncreas libera bicarbonato sódico (NaHCO_3) que neutraliza el contenido ácido proveniente del estómago, facilitando, así, la actividad de la proteasa alcalina pancreática.

La digestión final se da por acción de enzimas endopeptidasas (ligadas a la membrana), dipeptidasas y aminopeptidasas que terminan de romper los enlaces péptidos de los dipéptidos y tripéptidos para producir aminoácidos libres. La absorción de los aminoácidos ocurre a través de la membrana, mediada por transportadores específicos. Los aminoácidos libres pasan luego a través de la membrana plasmática transluminal hasta el sistema portal.

Figura 12. Representación de la digestión de proteínas



Vías metabólicas importantes para comprender fenómenos de obesidad

En el metabolismo anabólico, se sintetizan moléculas, como glucógeno a partir de glucosa, que se almacenan en tejido muscular y hepático para servir como reserva energética en estados de ayuno. Además, cuando hay mucha disponibilidad de glucosa y la capacidad de almacenamiento del glucógeno se agota después de ingesta, la glucosa se oxida hasta acetil-CoA y, a partir de este compuesto, se sintetizan ácidos grasos que al esterificarse con el glicerol dan origen a los triacilgliceroles; los cuales se almacenan en el tejido adiposo, también, como reserva energética. Sin embargo, esta reserva puede contribuir a generar obesidad si el consumo de carbohidratos excede el gasto de energía por parte del organismo. En el gráfico (véase figura 13) se muestra un resumen del destino de la glucosa proveniente de los carbohidratos de la dieta, procesos activados por la insulina.

Como se mencionó anteriormente, el catabolismo tiene como finalidad degradar y oxidar nutrientes para producir energía; el anabolismo, por su parte, sintetiza moléculas complejas a partir de sustratos sencillos. En este proceso el organismo gasta energía. En la figura 14 se puede ver que cuando las principales biomoléculas (carbohidratos, lípidos y aminoácidos) se oxidan, generan acetil-CoA que luego es utilizada por los tejidos para formar lípidos simples y lípidos compuestos.

Figura 13. Destino de la glucosa proveniente del consumo de carbohidratos

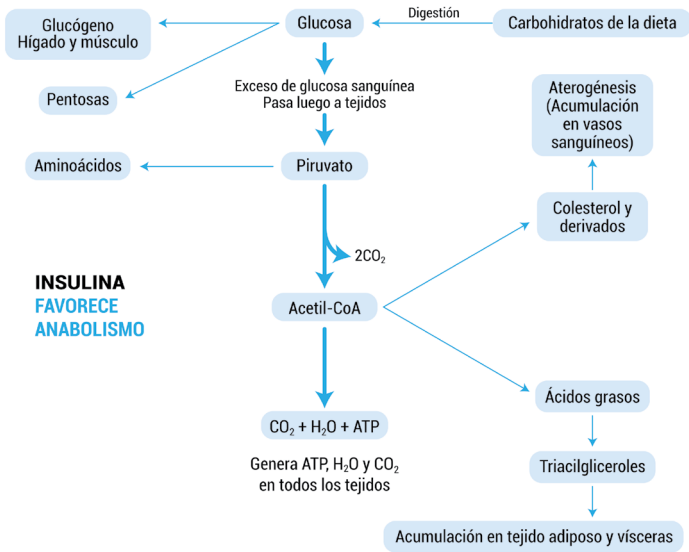
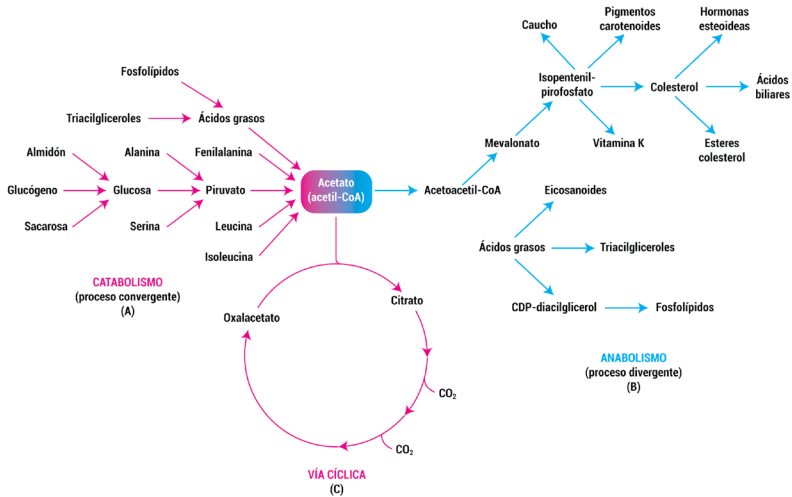


Figura 14. Producción y utilización de acetil-CoA. Representación resumida de la síntesis de lípidos simples y compuestos (anabolismo) a partir de acetil-CoA, que puede ser producida por catabolismo de carbohidratos, lípidos o proteínas



A continuación, realizamos la descripción en detalle de algunas vías catabólicas y anabólicas que son necesarias para explicar los fenómenos metabólicos de la obesidad, para integrarlas finalmente en un modelo que nos facilite su comprensión.

Para una mejor integración, se puede explicar el catabolismo desde el concepto de respiración celular que abarca tres etapas (véase figura 15). La primera tiene como función oxidar glucosa, ácidos grasos y aminoácidos, respectivamente, para producir metabolitos intermediarios como acetil-CoA, coenzimas con energía potencial como FADH_2 , NADH y moléculas de ATP. En la segunda etapa de la respiración, la acetil-CoA sufre un proceso de oxidación para producir FADH_2 , NADH , CO_2 y ATP. En la tercera etapa de la respiración celular, los equivalentes reductores con energía potencial (FADH_2 , NADH) se oxidan para generar H_2O y ATP y completar la oxidación de carbohidratos, lípidos y proteínas.

En la primera etapa de la respiración celular, en este capítulo, explicaremos tres vías metabólicas que producen acetil-CoA, equivalentes reductores y ATP: glucólisis, beta-oxidación de ácidos grasos y oxidación de un aminoácido (véase figura 15). En la segunda etapa describiremos el ciclo de Krebs. En la tercera etapa –de manera simple– haremos lo propio con la cadena respiratoria acoplada a la fosforilación oxidativa. Cada una de estas vías metabólicas es facilitada por la acción de enzimas. En general, las enzimas son moléculas proteicas que cumplen la función de catalizar reacciones químicas biológicas. En la tabla 2 se describen las seis clases de enzimas, sus funciones principales y un ejemplo de una reacción catalizada por cada clase (para mayor detalle véase Anexo 1).

Figura 15: Representación resumida de las fases 1, 2 y 3 de la respiración celular

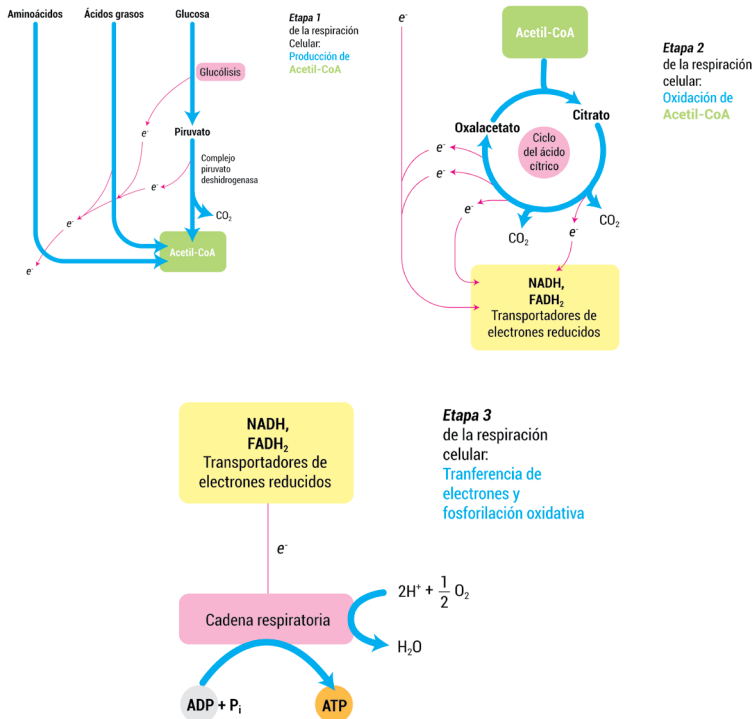
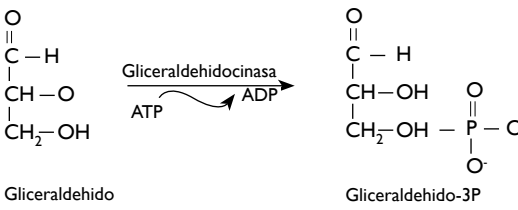
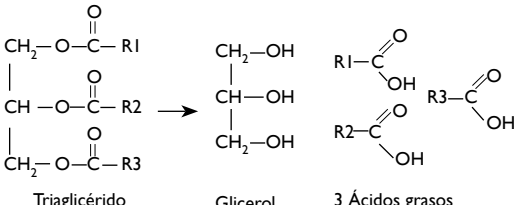
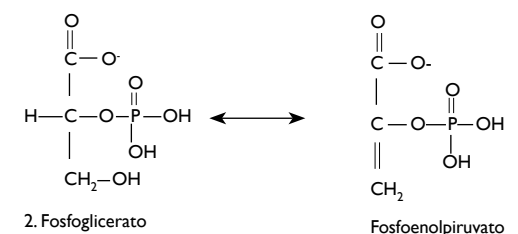
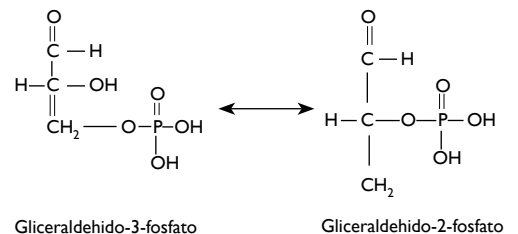
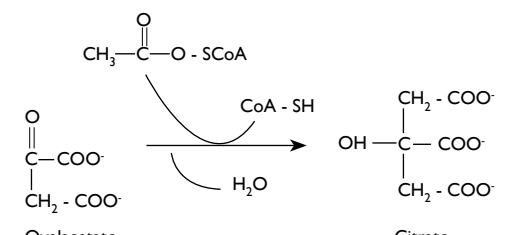


Tabla 2. Clases de catalizadores biológicos y reacciones bioquímicas

Clase de enzima	Función	Ejemplo de reacciones bioquímicas
I. Oxido-reductasas	Catalizar reacciones de oxidación-reducción: una sustancia se oxida y otra sustancia se reduce. En el ejemplo el lactato se oxida porque pierde hidrógeno.	$ \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{C} - \text{O}^- \\ \\ \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\ \\ \text{CH}_3 \\ \text{Lactato} \end{array} \xrightarrow{\text{NAD}^+} \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{C} - \text{O}^- \\ \\ \text{C} = \text{O} \\ \\ \text{CH}_3 \\ \text{Piruvato} \end{array} + \text{NADH} + \text{H}^+ $

Clase de enzima	Función	Ejemplo de reacciones bioquímicas
2. Transferasas	Transferir grupos químicos de un compuesto a otro compuesto. En el ejemplo un grupo fosfato es transferido desde el ATP hacia el gliceraldehído.	 <p>Gliceraldehído Gliceraldehído-3P</p>
3. Hidrolasas	Romper enlaces en presencia de agua. En el ejemplo un triglicérido es hidrolizado a glicerol y 3 ácidos grasos.	 <p>Triaglicérido Glicerol 3 Ácidos grasos</p>
4. Liasas	Catalizar el rompimiento de enlaces en ausencia de agua. En la reacción el 2-fosfoglicerato se convierte en fosfoenolpiruvato por pérdida de agua dentro del mismo compuesto.	 <p>2. Fosfoglicerato Fosfoenolpiruvato</p>
5. Isomerasas	Interconvertir isómeros entre sí, por ejemplo, pueden catalizar la conversión de isómeros de grupo funcional, reacciones de epimerización y cambio de posición de grupos químicos en un mismo compuesto.	 <p>Gliceraldehído-3-fosfato Gliceraldehído-2-fosfato</p>
6. Ligasas	Catalizar la unión de compuestos simples para formar moléculas más complejas. En el ejemplo la unión de oxalacetato con acetil-CoA forman citrato.	 <p>Oxalacetato Citrato</p>

Primera etapa de la respiración celular

En este apartado describimos en primer lugar la glucólisis, después la beta-oxidación y finalmente la oxidación de un aminoácido.

Glucólisis

La glucólisis consiste en la degradación de una molécula de glucosa de 6 átomos de carbono a 2 moléculas de piruvato, formado por 3 carbonos, a través de una serie de 10 reacciones. En esta vía catabólica, parte de la energía liberada se conserva en forma de ATP y NADH. Las primeras cinco reacciones constituyen la fase preparatoria y las cinco últimas reacciones constituyen la fase de beneficios (figura 16).

En la fase preparatoria, las reacciones son las siguientes:

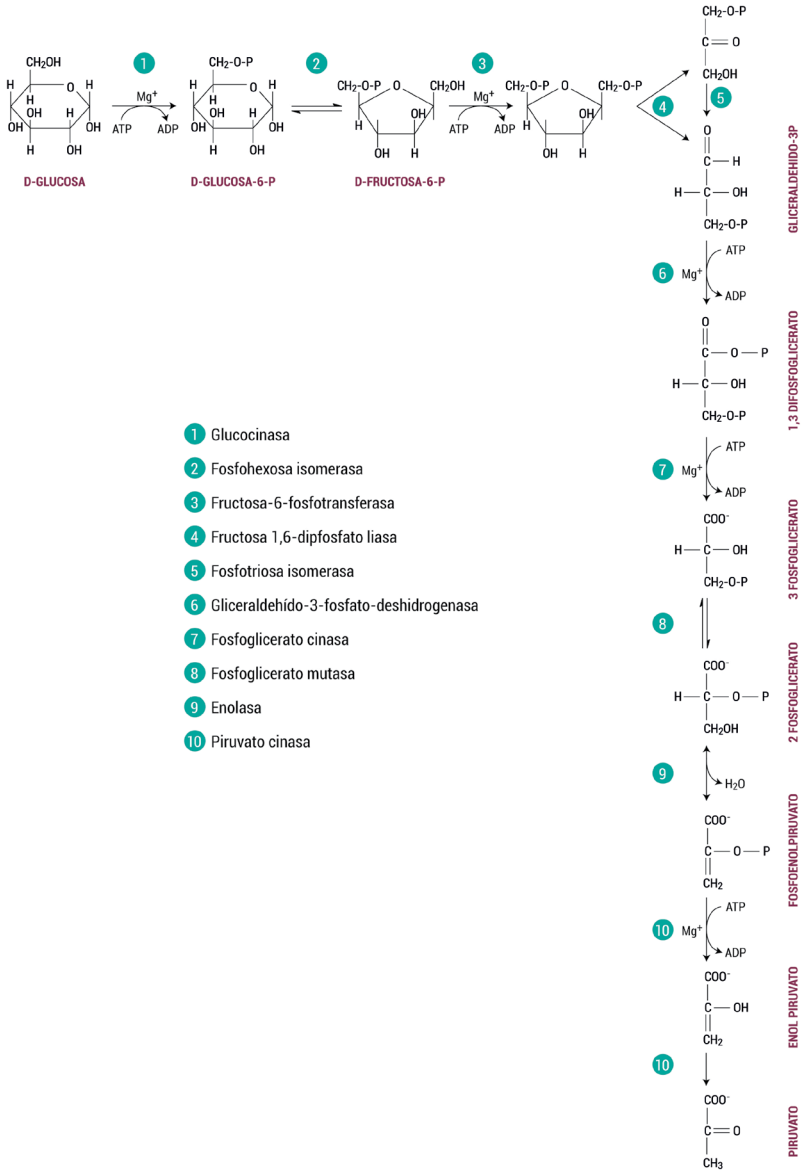
1. La glucosa es fosforilada a glucosa-6-fosfato por la enzima glucocinasa, en esta reacción se da la transferencia del grupo fosforilo del ATP al carbono 6 de la glucosa, convirtiéndose el ATP en ADP. El rompimiento del enlace anhídrido en el ATP libera 7.3 kcal y el enlace fosfoéster entre el fosforilo y el carbono 6 de la glucosa formado almacena 3.3 kcal. Esta reacción se constituye en la primera barrera energética ocasionando la irreversibilidad de la reacción.
2. La D-glucosa-6-P es convertida en D-fructosa-6-P a través de una enzima isomerasa.
3. La D-fructosa-6-P es fosforilada nuevamente en el carbono 1, originando D-fructosa-1,6-bifosfato, esta reacción es catalizada por fructosa-6-P-fosfotransferasa y el ATP es nuevamente el donador del grupo fosforilo.
4. La fructosa-1,6-bifosfato se fragmenta, por acción de una liasa, a dos moléculas de tres átomos de carbono: dihidroxiacetona-fosfato y gliceraldehído-3-fosfato, constituyéndose esta reacción en el paso de la lisis del cual proviene el nombre de glucólisis.

5. La dihidroxiacetona fosfato por isomerización se convierte a una segunda molécula de gliceraldehído-3-P, esta reacción constituye el final de la fase preparatoria de la glucólisis y se han invertido dos moléculas de ATP en la activación de la glucosa.

En la fase de beneficios se da el retorno energético a través de las siguientes reacciones:

6. Cada molécula de gliceraldehído-3-P es oxidada y fosforilada por fosfato inorgánico a 1,3-bisfosfoglicerato.
7. Las 2 moléculas de 1,3-bisfosfoglicerato son transformadas en 3-P-glicerato por acción de una fosfotransferasa; en este paso se generan las primeras dos moléculas de ATP, además de dos moléculas de NADH.
8. Las dos moléculas de 3-P-glicerato, por acción de una isomerasa-mutasa, se convierte en 2-fosfoglicerato.
9. Las dos moléculas de 2-fosfoglicerato se convierten en fosfoenolpiruvato, paso catalizado por una enzima deshidratasa.
10. Las moléculas de fosfoenolpiruvato se convierten en piruvato, en esta reacción se generan otras dos moléculas de ATP.
11. En conclusión, en la fase preparatoria de la glucólisis se consumen dos moléculas de ATP y en la fase de beneficios se producen 4 moléculas de ATP para una producción neta de 2 moléculas de ATP, dos moléculas de NADH y dos moléculas de piruvato por la oxidación de una molécula de glucosa en condiciones aerobias. En condiciones anaerobias el piruvato se convierte en lactato y la producción neta son dos moléculas de ATP.

**Figura 16. Vía metabólica glucólisis (primera etapa de la respiración celular).
Las primeras cinco reacciones corresponden a la fase preparatoria
y las últimas cinco a la fase de beneficios**



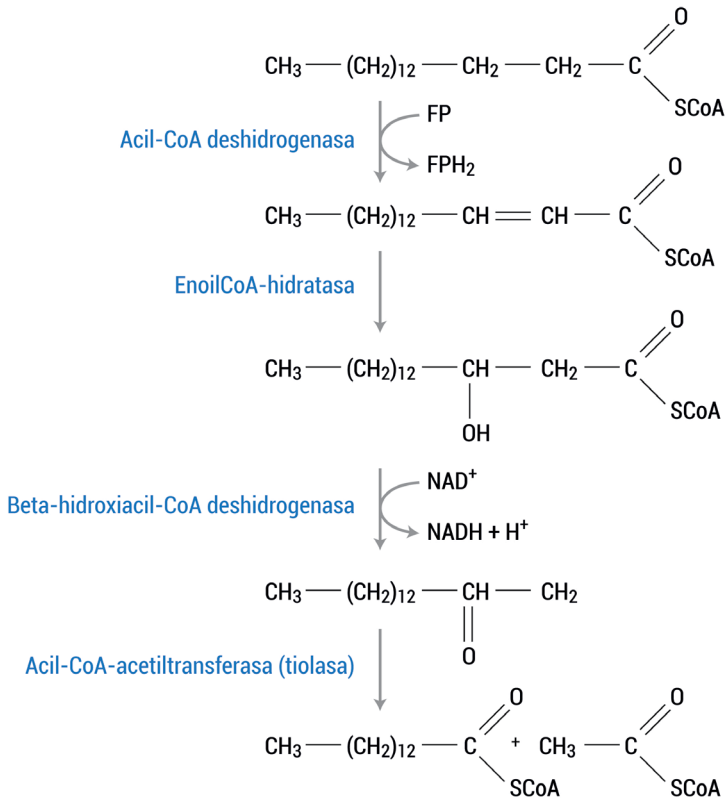
Beta oxidación de ácidos grasos

La beta-oxidación consiste en la eliminación oxidativa de dos átomos de carbono en forma de acetil-CoA, a partir del extremo carboxilo de la cadena de ácido graso, que luego entran a oxidarse en la segunda etapa de la respiración (ciclo de Krebs). En este proceso se generan equivalentes reductores NADH y FADH₂. En la beta-oxidación del ácido palmítico de 16 átomos de carbono suceden siete secuencias oxidativas para producir ocho moléculas de acetil-CoA (Murray, Granner y Rodwell, 2007).

Una secuencia oxidativa de la beta-oxidación de los ácidos grasos sucede a través de cuatro reacciones catalizadas enzimáticamente como sigue (véase figura 17):

1. En la primera reacción, el ácido graso activado en forma de acil-CoA se deshidrogena (pierde hidrógenos) entre los átomos de carbono alfa y beta (C-2 y C3) produciendo un trans- Δ^2 -enoil-CoA: la reacción es catalizada por acil-CoA deshidrogenada y los electrones eliminados son transferidos finalmente al FAD.
2. En la segunda reacción, se adiciona agua a los dos carbonos que comparten el doble enlace y se forma beta-hidroxiacil-CoA, reacción catalizada por enoil-CoA hidratasa.
3. En la tercera reacción, por acción de beta-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa se deshidrogena el beta-hidroxiacil-CoA para producir-beta-cetoacil-CoA y el aceptor de electrones es el NAD⁺ que se convierte en NADH.
4. En la última reacción, la acetil-CoA-acetiltransferasa, comúnmente llamada tiolasa, cataliza la reacción entre el beta-cetoacil-CoA y una molécula libre de coenzima A (CoA) para generar la separación del fragmento carboxilo terminal de dos átomos de carbono, en forma de acetil-CoA del ácido graso original, el segundo producto de la reacción es un acil-CoA con dos átomos de carbono menos.

Figura 17. Vía metabólica beta-oxidación de ácidos grasos (primera etapa de la respiración celular)



El ácido graso con dos átomos de carbono menos sufre secuencias oxidativas consecutivas hasta formar en la última dos moléculas de Acetil-CoA. Finalmente, mientras que las moléculas de acetil-CoA entran a oxidarse al ciclo de Krebs (segunda etapa de la respiración celular), los equivalentes reductores NADH y FADH₂ entran a oxidarse en la cadena respiratoria para generar agua y ATP (tercera etapa de la respiración celular).

En conclusión, la beta-oxidación es un proceso catabólico para generar energía, principalmente en estados de ayuno o en personas con diabetes que tienen que obtener energía a partir de este proceso

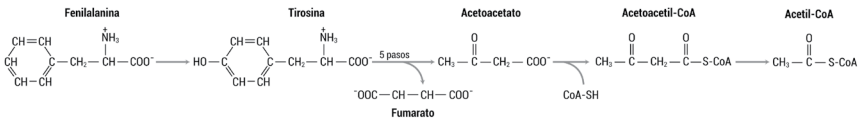
porque la deficiencia de insulina o el daño en los receptores no permite la entrada de glucosa a los tejidos extrahepáticos.

Oxidación de aminoácidos

Los procesos catabólicos de los aminoácidos representan únicamente del 10 al 15 % de la producción de energía del cuerpo humano. Los 20 aminoácidos que forman parte de las proteínas sufren procesos de degradación que generan productos que entran en el ciclo de Krebs (alfa-cetoglutarato, succinil-CoA, fumarato, oxalacetato, acetil-CoA). Como ejemplo se describirá la oxidación del aminoácido fenilalanina que produce acetil-CoA, metabolito común a la oxidación de glucosa y ácidos grasos. Las reacciones que conllevan la degradación de fenilalanina hasta acetil-CoA son las siguientes (figura 18):

1. La fenilalanina sufre un proceso de hidroxilación para convertirse en tirosina por acción de la fenilalanina hidroxilasa.
2. La tirosina-aminotransferasa transfiere el grupo amino de la tirosina hasta el alfa-cetoglutarato que se convierte en glutamato; la tirosina se convierte en p-hidroxifenilpiruvato.
3. P-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa cataliza la conversión de p-hidroxifenilpiruvato a homogentisato y CO_2 .
4. Homogentisato 1,2-dioxigenasa convierte homogentisato en maleil-aceto-acetato que por acción de maleil-acetoacetato isomerasa se interconvierte en fumaril-acetoacetato.
5. Fumaril-acetoacetato cetasa cataliza la conversión de fumaril-acetoacetato a acetoacetil-CoA.
6. Acetoacetil-CoA se fragmenta para dar origen a dos moléculas de acetil-CoA.

Figura 18. Resumen de la oxidación del aminoácido fenilalanina hasta producir Acetil-CoA (primera etapa de la respiración celular)



Ciclo de Krebs: segunda etapa de la respiración celular

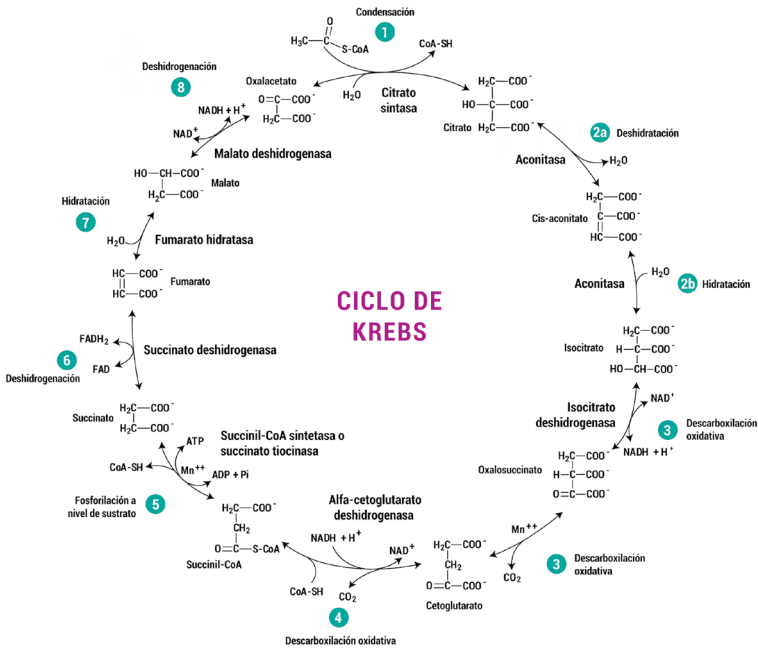
El ciclo de Krebs es la vía final de oxidación de carbohidratos, lípidos y proteínas, puesto que el catabolismo de glucosa, de ácidos grasos y de aminoácidos genera acetil-CoA. Se considera al ciclo de Krebs como la segunda etapa de la respiración celular, en la cual se oxida acetil-CoA para generar dos moléculas de CO_2 , 3 moléculas de NADH, 2 moléculas de FADH_2 y una molécula de ATP a nivel del sustrato (véase figura 18). El catabolismo de carbohidratos, lípidos y aminoácidos también produce otros intermediarios como oxalacetato, fumarato, alfa-cetoglutarato, entre otros. El ciclo de Krebs es conocido también como el ciclo de los ácidos tricarboxílicos o ciclo del ácido cítrico.

Las moléculas de acetil-CoA generadas en los procesos oxidativos se oxidan en el ciclo de Krebs a través de las siguientes ocho reacciones (véase figura 19):

1. Una molécula de acetil-CoA se condensa con oxalacetato para producir citrato por acción de citrato sintasa.
2. El citrato es transformado reversiblemente a isocitrato por aconitato hidratasa, llamada comúnmente como aconitasa. En esta reacción se genera el intermediario cis-aconitato.
3. El isocitrato sufre descarboxilación oxidativa a alfa-cetoglutarato por isocitrato deshidrogenasa; en esta reacción, además del alfa-cetoglutarato y el CO_2 se forma NADH.
4. La molécula de alfa-cetoglutarato por acción del complejo enzimático de la alfa-cetoglutarato deshidrogenasa sufre descarboxilación oxidativa para producir succinil-CoA y

- CO₂. El NAD⁺ es el aceptor de electrones y CoA es el transportador del grupo succinilo.
- El succinil-CoA se convierte en succinato por acción de succinil-CoA sintetasa o succinato tioquinasa, el rompimiento del enlace tioéster entre succinil y CoA libera energía suficiente para forma una molécula de GTP (equivalente a ATP) a nivel del sustrato.
 - El succinato se oxida a fumarato por la enzima succinato deshidrogenasa, en esta reacción la coenzima aceptor de electrones es el FAD.
 - El fumarato se hidrata por acción de fumarato hidratasa y se convierte en malato.
 - El malato sufre oxidación a oxalacetato por malato deshidrogenasa, el aceptor de electrones en esta reacción es NAD⁺. En este paso, el oxalacetato termina la vía cíclica.

Figura 19. Vía metabólica ciclo de Krebs (segunda etapa de la respiración celular)



En conclusión, el ciclo de Krebs tiene como finalidad producir CO_2 , ATP a nivel del sustrato y equivalentes reductores NADH y FADH_2 que pasan a oxidarse en la cadena respiratoria (etapa final de la respiración celular). Aunque no es el propósito de este apartado, es importante mencionar que el ciclo de Krebs es una vía metabólica anfibólica que participa en procesos tanto catabólicos como anabólicos.

Cadena respiratoria: tercera etapa de la respiración celular

La cadena respiratoria es un proceso de oxidación reducción complejo. En este proceso se libera energía suficiente para que el ADP se convierta en ATP, a través de un proceso llamado fosforilación oxidativa. La cadena respiratoria es un sistema transportador de equivalentes reductores (NADH, FADH_2) desde un compuesto de bajo potencial redox hasta un compuesto de alto potencial redox. También se puede decir que la cadena respiratoria es un conjunto de reacciones de oxidación-reducción que tiene como finalidad transportar equivalentes reductores, en ese proceso se libera energía para generar ATP. La formación de ATP acoplada al conjunto de reacciones de oxidación reducción se denomina fosforilación oxidativa (véase figura 20).

En la membrana interna se alojan diversos complejos proteicos que conforman la cadena respiratoria. Tales complejos transportan electrones cedidos por moléculas producidas durante la oxidación de lípidos y carbohidratos. Durante este proceso se produce el bombeo activo de protones desde la matriz mitocondrial hasta el espacio intermembranal, atravesando la membrana interna mitocondrial. El proceso genera un gradiente electroquímico y determina el aumento del potencial de membrana que actúa como una fuerza motriz que reintroduce los protones en la matriz mitocondrial. El transporte de electrones está acoplado con la síntesis de energía, es decir, de trifosfato de adenosina (ATP), en el complejo proteico de la ATP

sintetasa. Los protones previamente bombeados hacia el espacio intermembrana entran de nuevo en la matriz utilizando esa enzima y, en presencia de ADP, forman ATP. Por lo tanto, el transporte de electrones en la cadena respiratoria liberados está acoplado a la producción de energía en la ATP sintetasa. Al interponerse a ese proceso, una proteína desacoplante mitocondrial (UCP) permite la reentrada de protones en la matriz mitocondrial sin pasar por la ATP sintetasa, a modo de cortocircuito sin producción neta de energía y disipándose en forma de calor (Vidal-Puig, 2002, p. 36).

Figura 20. Representación de la cadena respiratoria en la membrana interna mitocondrial y el acoplamiento a la fosforilación oxidativa (síntesis de ATP). e⁻ electrón, H⁺ protón, I, II, III, IV, Q, C son los complejos proteicos de la cadena respiratoria. $\Delta\mu H$, potencial de membrana; ROS, radicales libres de oxígeno

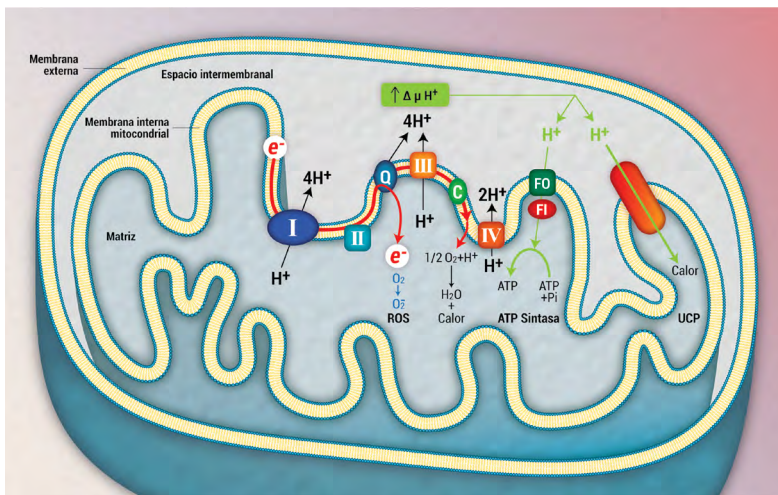
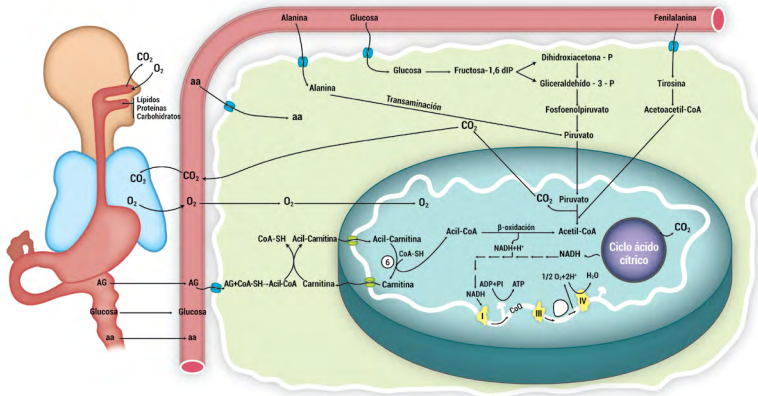


Figura 21. Modelo del proceso de respiración celular a partir de glucosa, ácidos grasos y aminoácido fenilalanina



Fuente: adaptado de Tamayo, Orrego, Dávila, 2014.

Biosíntesis de lípidos: anabolismo

En este apartado explicamos la biosíntesis de ácidos grasos y la síntesis de triacilglicérolos que son las grasas que se almacenan en tejido adiposo y otros órganos como vísceras. Estos lípidos se sintetizan principalmente en el hígado, el tejido adiposo y las glándulas mamarias. La acetil-CoA es el sustrato inicial para la síntesis, tanto de lípidos simples como lípidos compuestos. A continuación, presentamos una breve descripción de los dos procesos anabólicos.

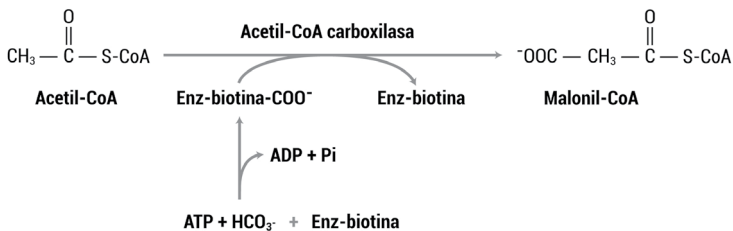
Biosíntesis de ácidos grasos

Los ácidos grasos se sintetizan después de la ingesta cuando se presenta un exceso de acetil-CoA, proveniente de la oxidación biológica de compuestos como la glucosa. Son el sustrato inicial para la síntesis de triacilglicérolos que se almacenan en el tejido adiposo y las vísceras y para la síntesis de fosfolípidos, como plasmalógenos, fosfoinositósidos, fosfátidos, y para la síntesis de esfingolípidos.

La biosíntesis de ácidos grasos se presenta en los tejidos del riñón, el hígado, el encéfalo, el pulmón, la glándula mamaria y el tejido adiposo. Es un proceso que se realiza en el citosol. El sustrato inicial es la acetil-CoA que genera el intermediario malonil-CoA; se requiere ATP, HCO_3^- y NADPH, que se produce en la vía de las pentosas fosfato. La síntesis de AG en el hígado puede darse a partir de glicerol que es fosforilado por la glicerol cinasa, pero en el tejido adiposo esta enzima no se expresa y la fuente de glicerol-3-P es la dihidroxiacetona-P (DHAP), proveniente de la oxidación de la glucosa, es decir, en tejido adiposo sólo se almacenan AG cuando se activa la glucólisis en estado bien alimentado (Baynes y Dominiczak, 2016). Por lo tanto, los AG aportarán a la formación de TG cuando hay alto consumo de carbohidratos en la dieta o alto consumo de grasas. A continuación, se describe de manera general la síntesis de los AG aportarán a la formación de TG:

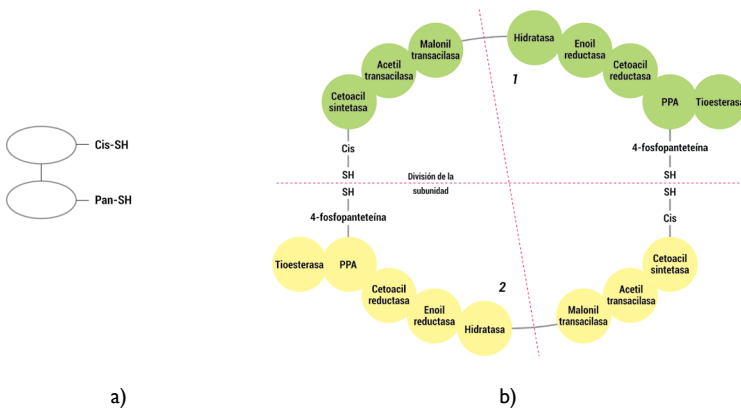
1. El exceso de citrato producido en el ciclo de Krebs, a partir de la unión de acetil-CoA y oxalacetato, sale de la mitocondria y en el citosol sufre rompimiento para producir oxalacetato y acetil-CoA por acción de la enzima ATP-citrato-lias (véase figura 22).
2. Para la biosíntesis es necesario que muchas moléculas de acetil-CoA se carboxilen para formar malonil-CoA, como se muestra a continuación:

Figura 22. Formación de malonil-CoA, intermediario en la síntesis de ácidos grasos



- Las enzimas que catalizan la biosíntesis de ácidos grasos forman un complejo multienzimático. Este complejo es un dímero; en las especies animales cada monómero es idéntico al otro y está formado por seis enzimas y la proteína transportadora de acilos (ACP) que tiene un grupo fosfopanteteína-SH, este residuo está próximo al grupo SH de un residuo de cisteína de la enzima cetoacil sintetasa del otro monómero. Los dos monómeros se pueden representar como aparece en la figura 23.

Figura 23. Representación del complejo multienzimático de los ácidos grasos sintetasa: a) representación simple; b) representación con los componentes enzimáticos



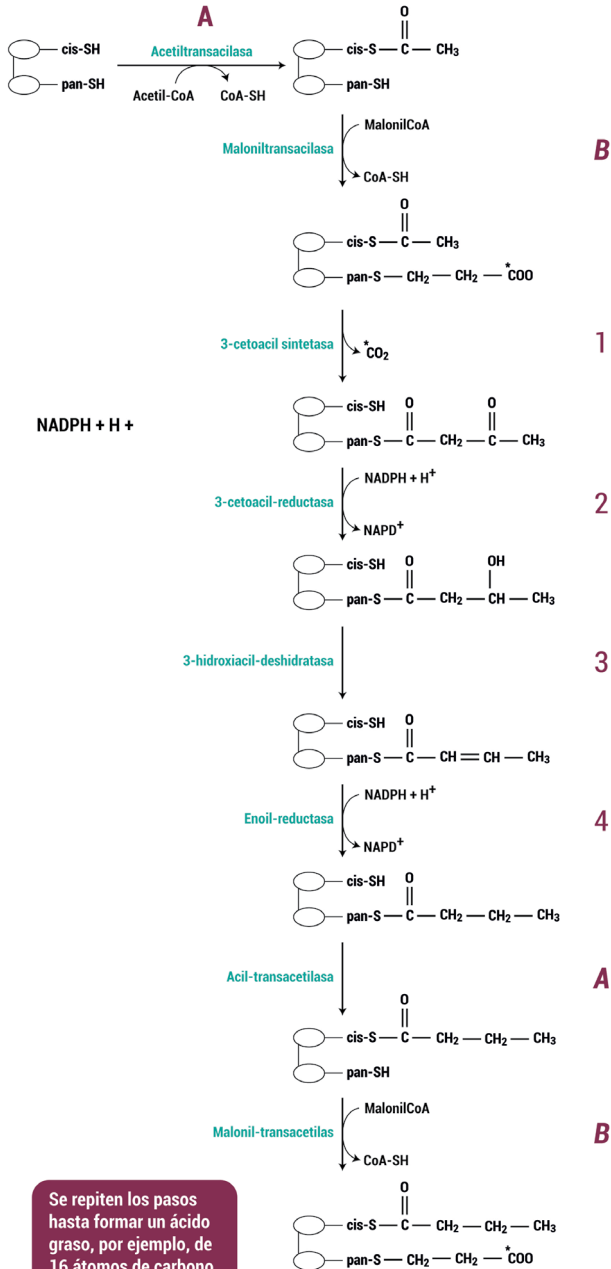
Las enzimas del dímero multienzimático y sus funciones son las siguientes (figura 23b):

- Proteína portadora de acilos (PPA): transporta grupos acilo desde la coenzima A (CoA) hasta un residuo de cisteína de la enzima cetoacil sintetasa (CAS).
- Acetil transacilasa (AT): es una transferasa que lleva grupos acilo desde CoA hasta un residuo de cisteína de CAS (paso A en la figura 24).
- Malonil- transacilasa (MT): transfiere el grupo malonilo desde el CoA a la PPA (paso B en la figura 24).

- d) Cetoacil sintasa (CAS): cataliza la condensación de grupos acilo y malonilo (paso 1 en la figura 24).
 - e) Cetoacil reductasa (CAR): reduce el grupo beta-ceto al grupo beta-hidroxi del acilo (paso 2 en la figura 24).
 - f) Deshidratasa (DH): elimina una molécula de agua del beta-hidroxi-PPA formando un doble enlace (paso 3 en la figura 24).
 - g) Enoil reductasa (ER): reduce el doble enlace formando acil-PPA saturado (paso 4 en la figura 24).
4. Una vez que se forman múltiples moléculas de malonil-CoA, la síntesis sucede a través de una secuencia repetitiva de reacciones para formar, por ejemplo, un ácido graso de 16 átomos de carbono (véase figura 24).
 5. Una vez se ha sintetizado el ácido graso de 16 átomos de carbono (ácido palmítico) una enzima tioesterasa rompe el enlace tioéster para liberar el ácido graso del complejo multienzimático.

En conclusión, la biosíntesis de ácido graso se da a partir de moléculas de acetil-CoA, el intermediario malonil-CoA, ATP, coenzimas como biotina, NADPH y el complejo multienzimático del ácido graso sintetasa, pero en tejido adiposo dicha síntesis sucede cuando hay abundante suministro de DHAP proveniente de la glucólisis en estado bien alimentado. Los ácidos grasos pueden ser esterificados para formar triacilglicérols, que se almacenan en tejido adiposo y vísceras, y servir como reserva energética en estados de ayuno o pueden esterificarse para dar origen a fosfolípidos y fosfátidos que cumplen función estructural en las membranas celulares, además de ser sustratos en la formación de ésteres de colesterol.

Figura 24. Representación de la biosíntesis de ácidos grasos



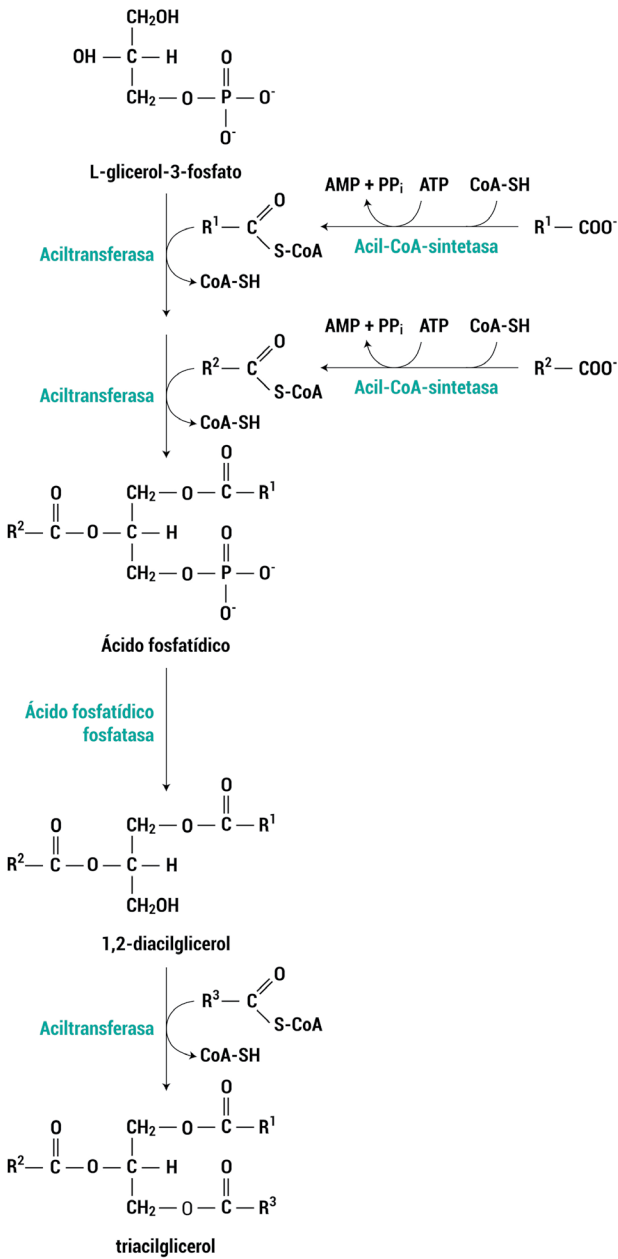
Síntesis de triacilgliceroles

Los ácidos grasos se esterifican con glicerol para formar los triacilgliceroles (TAG) que sirven de almacenamiento de energía metabólica; los organismos que tienen un aporte abundante de carbohidratos y lípidos y que no se encuentran en proceso de crecimiento activo desvían la mayor parte de ácidos grasos hacia la formación de grasas de almacenamiento. Los precursores para la síntesis de los TAG son el acil-CoA (ácidos grasos activados con CoA) y el glicerol-3-fosfato. El glicerol-3-fosfato puede formarse a partir de dihidroxiacetona-fosfato, formada en la glucólisis por acción del glicerol-3-fosfato deshidrogenasa o a partir del glicerol por acción del glicerol quina-sa. Los ácidos grasos-CoA formados a partir de ácidos grasos por acción de acil-CoA sintetasas. Los pasos para la síntesis de los TAG se describen sintéticamente a continuación (véase figura 25):

1. Primero dos ácidos grasos se esterifican con los grupos hidroxilo libres del glicerol-3-fosfato para formar 1,2-diacilglicerol-3-fosfato, más comúnmente llamado ácido fosfatídico. La esterificación es catalizada por enzimas aciltransferasas.
2. El ácido fosfatídico es hidrolizado a 1,2-diacilglicerol por acción del ácido fosfatídico fosfatasa.
3. El diacilglicerol se convierte en los TAG por esterificación con un tercer ácido graso-CoA, reacción catalizada por una aciltransferasasa.

En conclusión, los TAG se sintetizan a partir del acil-CoA y el glicerol-3-fosfato. Su función fundamental es almacenar energía metabólica. En la especie humana, la grasa corporal almacenada permanece constante durante largos periodos de tiempo, pero cuando se consumen carbohidratos, lípidos o proteínas por encima de las necesidades básicas, ese exceso es almacenado como los TAG para ser gastado en estados de ayuno en condiciones normales. El proceso de almacenamiento es alterado por la ingesta excesiva o por otras condiciones, como alteraciones hormonales, genéticas, comportamentales o culturales.

Figura 25. Representación de la síntesis de triacilglicerol



Metabolismo, regulación hormonal del tejido adiposo y obesidad

Después de hacer una descripción general de las principales vías metabólicas implicadas en el proceso de respiración celular y de las vías biosintéticas que permiten la síntesis de los triacilgliceroles (TAG), moléculas que se almacenan fundamentalmente en el tejido adiposo, realizamos una descripción integral de los fenómenos metabólicos y hormonales que permiten comprender el fenómeno biológico de la obesidad.

Enseguida del proceso de digestión que incluye: ingestión, digestión y absorción de nutrientes desde la mucosa intestinal hasta la circulación por el torrente sanguíneo, como se explicó anteriormente, en respuesta al aumento de concentración de glucosa en sangre conocido como hiperglicemia, el páncreas segrega a la circulación una cantidad de insulina equivalente a la concentración de glucosa.

La insulina, hormona producida por las células beta de los islotes de Langherans del páncreas, es un polipéptido de 100 aminoácidos que tiene como función unirse a sus receptores en las células de los tejidos extrahepáticos (excepto el cerebro y eritrocito no dependientes de insulina) e inducir un proceso de señalización intracelular que favorece la expresión de los transportadores de glucosa en las membranas plasmáticas para que la glucosa pueda entrar al interior de las células, como se mostró en la figura 9. Este paso de glucosa al interior de las células causa la disminución de glucosa en el torrente sanguíneo, razón por la cual la insulina ha sido denominada hormona hipoglicemiante. La insulina es, además, la única hormona hipoglicemiante y las alteraciones genéticas o el daño de sus receptores genera hiperglicemia permanente; es decir, obtención de energía a partir de lípidos, polifagia, polidipsia, los cuales son signos característicos de la diabetes. Además, como una de las principales funciones de la insulina es regular la ingestión de alimentos –disminuyendo el apetito–, su deficiencia provoca el efecto contrario, generando hiperfagia (Baynes y Dominiczak, 2006b,

p. 210), o sea, alargamiento y aumento de los adipocitos por aumento de triacilgliceroles. Como consecuencia, en muchos casos, el aumento de grasas se da a nivel visceral.

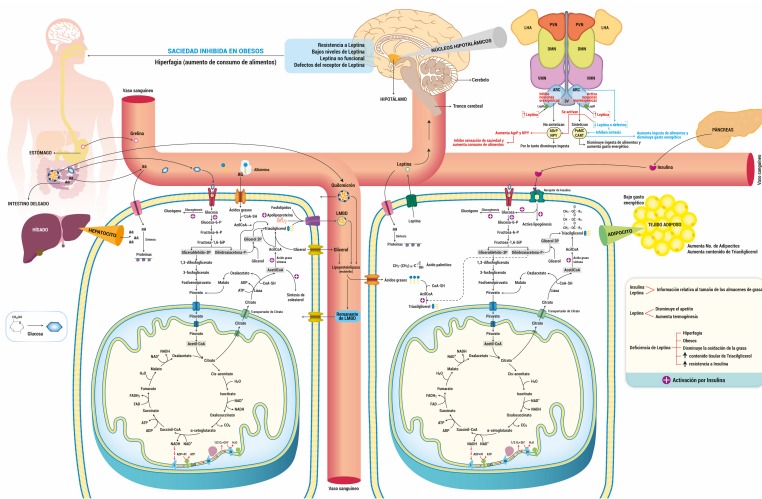
Una vez que la glucosa entra a las células en estado postprandial, se inicia el proceso metabólico denominado respiración celular. Como se muestra en el gráfico de la figura 26, la glucosa se oxida a través de la glucólisis (primera etapa de la respiración celular) hasta formar dos moléculas de NADH, dos moléculas de ATP y dos moléculas de piruvato. El destino del piruvato depende del tipo celular y de las circunstancias metabólicas. Por ejemplo, puede ser que el piruvato sufra descarboxilación oxidativa para convertirse en acetil-CoA y que luego esta molécula entre a oxidarse al ciclo de Krebs (segunda etapa de la respiración celular), para producir CO_2 y equivalentes reductores (NADH, FADH_2), que se oxidarán en la cadena respiratoria (tercera etapa de la respiración celular); los productos finales serán ATP y H_2O . De esta manera, los carbohidratos cumplirán su función energética en el organismo y esta energía será utilizada en la biosíntesis de otras biomoléculas, en el transporte activo y en la realización de trabajo mecánico como la contracción muscular.

En general, después de la ingesta, la insulina, hormona hipoglucemiante, activa vías de señalización intracelular que inducen el metabolismo anabólico como síntesis de glucógeno (glucogénesis), síntesis de proteínas (traducción) y síntesis de lípidos, como colesterol y sus derivados –síntesis de ácidos grasos y triacilgliceroles– lipogénesis (véase figura 26).

El glucógeno sintetizado a partir de la glucosa, después de la ingesta, se almacena en los tejidos hepático y muscular, principalmente, pero la cantidad almacenada es de pocos hectogramos; lo cual permite suministrar escasamente energía corporal durante aproximadamente 12 horas (en ayuno). Cuando la cantidad de carbohidratos excede la capacidad de almacenamiento del glucógeno, a partir de glucosa se forman ácidos grasos y triacilgliceroles, como se explicó anteriormente. Estos últimos se almacenan

en el tejido adiposo y, por ejemplo, en un hombre de 70 kg de peso, la cantidad de triglicéridos puede ser de 15 kg; cantidad suficiente para suplir las necesidades energéticas basales durante 12 semanas. Pero el consumo continuo y exagerado de carbohidratos y grasas aportarán al fenómeno de obesidad porque la acetil-CoA, generada por la oxidación de la glucosa, será el sustrato inicial para la biosíntesis de mayor cantidad de ácidos grasos y triacilgliceroles. Así, los ácidos grasos provenientes de las grasas de la dieta se reesterificarán y se almacenarán también en el tejido adiposo y aportarán al aumento en el número de adipocitos y del contenido de grasa (véase figura 26).

Figura 26. Modelo del metabolismo y regulación hormonal en estados de obesidad



Fuente: modelo original de los autores, diseñado por Melissa Zuluaga

El tejido adiposo, además de cumplir una función energética en estados de ayuno a través de la lipólisis y la beta-oxidación de ácidos grasos, permite la generación de acetil-CoA y oxalacetato para ser sustratos en la formación de glucosa (gluconeogénesis), procesos favorecidos por hormonas hiperglicemiantes como glucagón,

epinefrina (adrenalina) norepinefrina (noradrenalina), glucocorticoides y hormona del crecimiento.

El tejido adiposo, también, cumple una función hormonal. Produce múltiples sustancias denominadas adipocinas, las cuales tienen un papel endocrino e inflamatorio, como leptina, adiponectina, resistina, apelina, factor de necrosis tumoral-alfa (FNT-a), interleucina 6 (IL-6), entre muchas otras. A continuación, se realizará una breve descripción de las funciones que cumplen algunas de estas adipocinas y su relación con la obesidad como se puede ver en la figura 26.

Leptina

La leptina, del griego *leptos*, que significa delgado, es una proteína de 16 kilodaltons de peso molecular (kDa) que causa atenuación de la sensación de hambre. El gen se expresa principalmente en el tejido adiposo (Freedman, 1994), pero también en la placenta, el músculo esquelético, el estómago y el intestino (Gutiérrez-Ruiz, Velázquez-Paniagua y Prieto-Gómez, 2011). El tejido adiposo produce leptina (Lep) en una concentración equivalente a la cantidad de grasa corporal; esta hormona regula el metabolismo de glucosa, lípidos, hueso, la homeostasis de la energía, el sistema neuroendocrino y la función inmune. La leptina atraviesa la barrera hematoencefálica y en el cerebro realiza funciones muy importantes.

Cuando la leptina se une a receptores de leptina b (LepRb) acoplados a AMPc, en el hipotálamo se producen vías de señalización que estimulan cascadas de activación de quinasas, como fosfatidilinositol-kinasa-3 (PI₃K), MAPK, AMPK, las cuales, a su vez, activan la función neuroendocrina, regulando la homeostasis energética en el centro de la saciedad porque suprime el consumo de comida y activa el gasto de energía. Sin embargo, en algunas formas de obesidad que son resistentes a la leptina, esta resistencia puede incluir disrupción de la señalización en el hipotálamo, lo cual lleva a que el organismo aumente la ingesta de alimentos y disminuya el gasto de energía,

contribuyendo a la alteración del equilibrio homeostático. Esta alteración también se produce cuando un organismo produce leptina no funcional o presenta alteraciones en los receptores de leptina.

La unión de leptina a receptores de membrana en el núcleo arcuato hace que se activen neuronas anorexigénicas y se inhiban neuronas orexigénicas (véase figura 26). Las neuronas anorexigénicas sintetizan pro-opiomelanocortina (POMC) y las orexigénicas no sintetizan el péptido relacionado a agoutin (AgRP) ni el neuropéptido Y (NPY), fenómenos que promueven la disminución de la ingesta de alimento y el aumento del gasto energético. Pero, en obesidad –cuando se da resistencia a la leptina o se presentan bajos niveles de esta hormona– por deficiencia genética o alteraciones en sus receptores, sucede el fenómeno contrario, es decir, aumenta el consumo de alimento y disminuye el gasto de energía, contribuyendo también al desbalance energético (Park y Ahima, 2015).

La leptina, también puede modular la inmunidad natural y la inmunidad adaptativa. La producción de leptina aumenta en obesos (hiperleptinemia), este aumento induce señales inflamatorias que favorecen el aumento de linfocitos T ayudadores 1 (LTA1) en la circulación y favorece el ingreso de colesterol a los macrófagos, lo cual induce un estado inflamatorio (Gutiérrez-Ruiz *et al.*, 2011).

Cuando la leptina se une a receptores en membranas de hepatocitos y miocitos se inducen vías anabólicas como síntesis de proteínas, síntesis de colesterol, ácidos grasos y triglicéridos (Gutiérrez-Ruiz *et al.*, 2011).

Adiponectina

La adiponectina o proteína adipocítica (AdipQ) tiene un peso molecular de 30 kDa, los niveles séricos son tres veces más altos en mujeres que en hombres. Al aumentar la obesidad en humanos, bajan las concentraciones de AdipQ. Los bajos niveles de esta adiponectina están correlacionados con el aumento de resistencia

a la insulina, lo cual favorece la diabetes mellitus y la aterogénesis e induce al infarto, debido al aumento de los niveles de factor de necrosis tumoral-alfa que promueve el aumento de moléculas de adhesión, la formación de células espumosas (macrófagos que fagocitan lipoproteínas oxidadas) y la consecuente generación de ateromas. Cuando AdipQ se une a receptores 2 de adiponectina (AdipoR2) en los hepatocitos provoca disminución de la glucogénesis (degradación de glucógeno) y disminución de la oxidación de los ácidos grasos, lo cual favorece la acumulación de grasas (Gutiérrez-Ruiz *et al.*, 2011).

Factor de necrosis tumoral alfa-FNT-alfa

El FNT-alfa es un polipéptido de 17 kDa de peso molecular con función autocrina y paracrina. Fue la primera citosina secretada por el tejido adiposo en ser descubierta; algunas de sus funciones son: disminuir la captación de ácidos grasos no esterificados, lo cual causa aumento de ácidos grasos en la circulación; generar resistencia a la insulina; inhibir la lipólisis (degradación de lípidos) y, por lo tanto, provocar aumento de tejido adiposo. Además, la presencia del ARNm, que codifica esta proteína, está relacionada directamente con el porcentaje de grasa corporal, con el índice de masa corporal (IMC), con la resistencia a la insulina y con el aumento de triglicéridos (Gutiérrez-Ruiz *et al.*, 2011).

Acción de la insulina producida en el páncreas

Como se mencionó, la insulina es un polipéptido producido por las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas y es secretada en respuesta a los nutrientes presentes en la circulación sanguínea, como glucosa y aminoácidos, y como respuesta a hormonas incretinas. La insulina es un regulador de la ingesta a largo plazo, del balance energético y de la adiposidad corporal. Ante una concentración igual de glucosa, los obesos, generalmente presentan

una secreción de insulina más elevada que las personas con peso normal, esto hace que los niveles plasmáticos de insulina sean proporcionales a la ingesta reciente y a la grasa corporal (Havel, Townsend, Chaump y Teff, 1999).

La insulina tiene un efecto inhibitorio de la ingesta y aumenta el gasto energético, por lo tanto, a largo plazo controla la ración de comida consumida y tiene efecto anabólico a nivel periférico porque aumenta la síntesis de lípidos y su almacenamiento. Una persona con secreción baja de insulina puede tender a la hiperfagia y al consumo de dietas ricas en grasas (Ravussin y Tataranni, 1997). Además, en personas con alteraciones genéticas o metabólicas para producir adiponectina, FNT-alfa, entre otras sustancias, se induce resistencia a la insulina con la consecuente generación de obesidad.

DIMENSIÓN GENÉTICA-CULTURAL Y EPIGENÉTICA

La obesidad es un trastorno debido a un desequilibrio entre el consumo y el gasto de energía en el cuerpo humano (Baynes y Dominiczack, 2006b, p. 209), de la cual hemos mostrado, previamente, la dimensión metabólica que la puede ocasionar. Una de las inquietudes más importantes que han tenido muchos investigadores es analizar por qué en muchas poblaciones que tienen la misma variación genética existen algunas comunidades que nunca sufren obesidad mientras que otras sí la padecen. Como respuesta a esta inquietud ha surgido otra perspectiva para explicar la obesidad humana, la cual tiene que ver con los genes humanos y con los factores ambientales y culturales que influyen en la expresión o comportamiento de los genes.

En esta dimensión, es interesante resaltar que investigadores como Johnson y Andrews (2016) han explorado estudios sobre evolución y mencionan como trabajo importante, el realizado por el genetista James Neel, quien planteó la siguiente hipótesis:

En el pasado remoto habría más fases en las que los alimentos escaseaban, lo que causaría hambrunas o incluso una carestía generalizada. Los portadores de una variante genética que hiciera más eficaz la asimilación o utilización de los alimentos habrían podido extraer más calorías y almacenarlas en forma de grasa. Los dotados con ese gen “ahorrador” contarían con una grasa extra que habría supuesto una ventaja para sobrevivir en tiempos de necesidad. Sin embargo, en tiempos de abundancia, como en la actualidad, el mismo rasgo daría lugar a una ganancia excesiva de peso y a la diabetes (Johnson y Andrews, 2016, p. 28).

Hoy se cree que el gen ahorrador es el gen que modifica la expresión del gen que codifica la enzima uricasa –que tienen muchas especies animales–, pero que en los grandes simios y en los humanos no se expresa (desde épocas de hambruna cuando hubo migración de África a Europa). Esta enzima tiene como función degradar el ácido úrico generado en el metabolismo de las proteínas. La carencia de la uricasa causa la acumulación del ácido úrico en la sangre, el cual se puede excretar a través de la orina, pero cuando se presenta sedentarismo y consumo no adecuado de alimentos, los niveles sanguíneos aumentan y pueden contribuir a incrementar el riesgo de hipertensión y cardiopatías, riesgo comprobado en animales y humanos (Johnson, Feig, Herrera Acosta y Kang, 2005; Kratzer, Lanaspá, Murphy, Cicerchi, Graves, Tipton y Gaucher, 2014).

Según la hipótesis del gen ahorrador, en un periodo prolongado de escasez, el más gordo sobrevive. Los animales comen abundantemente cuando se acercan épocas de ayuno y el metabolismo hace que presenten resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina evita el almacenamiento de glucógeno y mantiene elevada la glicemia para poder suministrar glucosa al cerebro. Además, Johnson y Andrews (2010) encontraron que existe un “interruptor de la grasa”, que consiste en un mecanismo que alerta a los seres vivos para que engorden y se conviertan en prediabéticos, al aumentar la glicemia. Este interruptor es el azúcar fructosa (monosacárido que se encuentra en las frutas), el cual inhibe la señal de la leptina,

que, como se explicó antes, activa las hormonas anorexigénicas que dan la orden de dejar de comer. Si estas hormonas no se producen se da el fenómeno de hiperfagia y disminución del gasto energético, contribuyendo al fenómeno de obesidad. Entonces, una dieta abundante en fructosa –que también produce ácido úrico– y la ausencia de uricasa que aumenta niveles de ácido úrico, en conjunto, contribuyen al riesgo de sufrir síndrome metabólico caracterizado por cardiopatías, hipertensión, accidentes cerebrovasculares y diabetes, que en general acompañan a la obesidad.

Para resumir esta parte, los alimentos ricos en fructosa como las frutas y la miel que contiene sacarosa, aumentan los niveles de fructosa en la sangre y en el hígado. La fructosa, la carne y la cerveza producen ácido úrico. La mutación en el gen de la uricasa impide la degradación del ácido úrico y el ácido úrico aumenta los efectos de la fructosa. Como consecuencia, los niveles elevados de fructosa disparan el interruptor, inhibiendo la leptina, se acumula la grasa en el organismo y el azúcar aumenta la presión arterial (Jhonson y Andrews, 2006). Este panorama es delicado en la actualidad, en unas culturas caracterizadas por el sedentarismo, la abundancia de alimentos procesados y la sobrealimentación que generan niveles poco saludables de ácido úrico y producen en los individuos obesidad y enfermedades características del síndrome metabólico.

Desde otro punto de vista, la genómica nutricional explora el comportamiento de los genes con la finalidad de desarrollar tratamientos alimenticios personalizados. Se debe tener en cuenta que el genotipo influye en las concentraciones plasmáticas de los nutrientes, un ejemplo es la respuesta de la concentración plasmática de colesterol al contenido de éste en la alimentación. La respuesta del cuerpo a una alimentación que contiene colesterol está asociada al genotipo de la apoproteína E (ApoE). Esta proteína, sintetizada en el hígado, está codificada por varios alelos denominados e2, e3 y e4 y se ha demostrado que el colesterol en plasma aumenta en individuos con el fenotipo E4/4 (genotipo e4); pero no con el fenotipo E2/2.

Además de la respuesta a la genética de la ApoE, otro factor interesante, es que el consumo de algunos nutrientes afecta la expresión génica. Por ejemplo, el consumo de ácidos grasos poliinsaturados inhibe la expresión del gen del ácido graso sintasa (enzima que participa en la síntesis de ácidos grasos) y los ácidos grasos omega-3 reducen la expresión del factor derivado de las plaquetas (PDGF) y la citocina proinflamatoria interleucina 1 (IL-1). Si se tiene en cuenta este conocimiento y se sigue la recomendación de consumir aceites ricos en ácidos grasos poliinsaturados (oliva, girasol, canola) en la dieta alimenticia, en el organismo no se sintetizarían en abundancia ácidos grasos que sirven de sustrato para la síntesis de triacilglicérols y se evitaría su almacenamiento en el tejido adiposo. Este proceso no sucede cuando se consume exceso de grasas saturadas como mantecas de cerdo, mantequilla, margarina o grasa de res, que inducen al fenómeno de la obesidad.

La adaptación a la abundancia alimentaria disponible de forma constante, también se ha convertido en un problema que se puede ilustrar con los pobladores de Nauru (isla del Océano Pacífico), quienes cambiaron su dieta a base de pescado y hortalizas por carnes enlatadas, papas fritas y cerveza debido a que su actividad de venta de abonos los llevó a tener uno de los ingresos *per cápita* más altos del mundo (Gibbs, 1996). Además, se han realizado estudios con los indios Pima, una tribu cuyos progenitores se dividieron en dos grupos durante la Edad Media. Un grupo organizó sus actividades en Arizona meridional y el otro en las montañas mexicanas de la Sierra Madre. En los años setenta, los indios de Arizona tuvieron que abandonar la agricultura, adoptaron las dietas típicas de su entorno, en las cuales un 40 % de las calorías se encuentran en forma de grasa. Veinte años después, estos indios registraban la incidencia más alta de obesidad del mundo, la cual supera a la de los americanos de raza blanca, y alrededor de la mitad de ellos presentan diabetes cuando cumplen los 35 años de edad (Ravussin, 1994, citado en Gibbs, 1996). Ravussin, en su trabajo de investigación, mostró que la obesidad es menos prevalente entre los Pima

que conservan un estilo de vida tradicional, que entre aquellos que viven en un ambiente de abundancia. Los hallazgos sugieren que, a pesar de la disposición genética similar, un estilo de vida tradicional con una dieta que incluya menos grasa animal y carbohidratos más complejos (polisacáridos y no azúcares) y un mayor gasto de energía en trabajo físico puede proteger contra el desarrollo de factores de riesgo de obesidad y signos característicos del síndrome metabólico. Estos ejemplos ilustran cómo han influido los cambios ambientales extremos, las variaciones en las costumbres alimentarias y el sedentarismo en la expresión de los genes y, por ende, en la incidencia a sufrir fenómenos de obesidad (Ravussin, Valencia, Esparza, Bennetty Schulz, 1994). Además de la relación de los genes con el ambiente y la cultura, se han encontrado genes relacionados con la ingesta, el metabolismo y la actividad física. Algunos ejemplos se citan a continuación brevemente.

El gen *obese*, clonado por el grupo de Fredman en 1998 (Ioffe, Moon, Connolly y Friedman, 1998), codifica para la proteína Leptina, cuya función se explicó en la dimensión metabólica. Los ratones con este gen mutado no sintetizan Lep o producen una versión deforme y al crecer, como consecuencia de la baja concentración de este péptido en sangre, alcanzan a triplicar su peso normal. Asimismo, se ha encontrado en seres humanos que la baja concentración de Lep está asociada a problemas de obesidad y síndrome metabólico (Gibbs, 1996; Rosenbaum y Leibel, 2014).

El gen *diabetes*, clonado en 1997, codifica para un receptor que responde a la leptina disminuyendo el apetito y acelerando el metabolismo; cuando se tienen mutaciones en el gen *diabetes*, los individuos no reciben la señal de la leptina y por lo tanto son obesos desde la niñez (Gibbs, 1996).

Los genes *fat* y *tubby* se clonaron en el Laboratorio Jackson en Bar Harbor. Los ratones y los seres humanos que poseen una mutación en alguno de los dos genes ganan peso gradualmente. El gen *fat* codifica una enzima que procesa la insulina, la hormona que da la señal de que el organismo se ha alimentado; por lo que, si falla

este proceso, se altera la sensación de saciedad y se consumen más alimentos.

En resumen, muchos estudios han buscado la relación entre la obesidad y las alteraciones genéticas (Palou, Bonet, Picó y Rodríguez, 2004). Además de los genes mencionados anteriormente, los investigadores han encontrado polimorfismos genéticos que alteran el equilibrio del transporte de glucosa entre el tejido muscular y el tejido adiposo, alteraciones en la función de la lipoproteína lipasa, de la proteína kinasa dependiente de AMP (AMPK) que controla la regulación del metabolismo intracelular de los ácidos grasos (Ruderman *et al.*, 2003) al mediar los efectos catabólicos de la leptina y la adiponectina (Minokoshi *et al.*, 2002; Yamauchi *et al.*, 2002) y variaciones genéticas que afectan a las hormonas estimulantes de la adipogénesis, como la insulina, la hormona de crecimiento, los glucocorticoides o las hormonas tiroideas, así como polimorfismos que inhiben la adipogénesis como el factor de necrosis tumoral (TNF α) o la resistina (Warne, 2003; Kim, Lee, Moon y Sul, 2001).

Para terminar esta dimensión, es importante mencionar que en estudios recientes se ha encontrado que el hueso ha emergido como un órgano endocrino pleiotrópico que secreta la hormona osteocalcina, que regula la homeostasis de la glucosa porque induce la secreción de insulina y mejora la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina. Además, la LCN₂ derivada de osteoblastos inhibe la ingesta de alimentos. LCN₂ cruza la barrera hematoencefálica, se une al receptor de melanocortina 4 (MC4R) en las neuronas paraventriculares y ventromediales del hipotálamo y activa una vía anorexígena dependiente de MC4R (supresión del apetito). Estos resultados identifican a la LCN₂ como una hormona derivada de hueso con efectos reguladores metabólicos, que suprime el apetito de una manera dependiente de el MC4R, y muestra que el control del apetito es una función endocrina del hueso (Mera, Ferron y Mosialou 2018).

En conclusión, debemos comprender que los genes no sólo controlan el metabolismo de los lípidos, la sensación de saciedad o

apetito, sino que responden a los cambios de ambiente extremos, a los cambios de costumbres alimentarias prolongadas en el tiempo y a los cambios culturales, en general.

DIMENSIÓN CONDUCTUAL

Una momentánea situación orgánica puede, en efecto, condicionar nuestra conducta alimentaria. El cerebro, sede de nuestras decisiones conscientes, desempeña en principio una función principal en la elección de los alimentos, pero, situados en el supermercado o ante la nevera, la pulsión de la comida domina, con fatales consecuencias para un número creciente de personas (Grimm, 2007, p. 71).

La dimensión conductual explora los patrones de comportamiento que generan excesivas ingestas de alimento. En estudios epidemiológicos, se ha encontrado que las personas obesas presentan trastornos de ansiedad, depresión, esquizofrenia y alteraciones de la personalidad (Camarena, 2004). Algunos investigadores describen que pacientes con desórdenes psiquiátricos experimentan exceso de consumo de alimentos como respuesta a estados emocionales negativos o debido a alteraciones congénitas de personalidad, como compulsividad, impulsividad y trastornos neuróticos (Dobrow, Kamenetz y Devlin, 2002).

También, hay asociación entre alteraciones de la conducta y modificaciones en genes relacionados con el metabolismo. En genes de receptores y de enzimas relacionadas con el metabolismo de los neurotransmisores dopamina y serotonina parece que hay asociación con alteraciones mentales. En el cerebro, en el núcleo *accumbens* se encuentra el sistema de recompensa que opera sobre el hipotálamo que, a su vez, es el encargado de regular la conducta alimentaria.

La relación entre la conducta alimentaria y las estructuras cerebrales antes mencionadas ha sido estudiada en ratones

transgénicos, a quienes se les ha modificado la capacidad de sintetizar dopamina, encontrándose que estos animales pierden la motivación y el interés por comer y llegan a morir de hambre. Pero, si se les suministra dopamina, vuelven a comer normalmente. Con estos experimentos se ha comprobado que la dopamina participa en la regulación del peso corporal (Grimm, 2007). Esta conclusión ha sido comprobada, también, en seres humanos. En un estudio realizado con tomografías de emisión de positrones para medir la unión del medicamento *racloprid* a los receptores D2 de dopamina en el núcleo *accumbens*, se encontró que entre mayor era el índice de masa corporal (IMC) de las personas, es decir, entre más peso tenían, menos cantidad del medicamento se unía a los receptores D2. De este trabajo, la autora supone que las personas con obesidad presentan niveles bajos de dopamina y, como consecuencia, buscan satisfacción con el aumento en el consumo de comida. Si la satisfacción produce aumento en la concentración de dopamina en el cerebro, este aumento compensa la deficiencia de los receptores de esta sustancia (Volkow *et al.*, 2008).

La corteza orbitofrontal (COF) es otra estructura cerebral que influye en la conducta impulsiva de los seres humanos, si esta región se encuentra lesionada, las personas tienen problemas para reprimir sus impulsos y, por ejemplo, no pueden dejar de comer abundantemente.

La amígdala, estructura del sistema límbico, regula la conducta alimentaria y se ha demostrado en monos que, después de destruirles los núcleos amigdalinos, devoran alimentos y objetos no comestibles (Klüver y Bucy, 1930). Y en seres humanos, por resonancia magnética nuclear, se ha encontrado que cuando se presentan imágenes de productos alimenticios u otros objetos neutros como herramientas o automóviles, después de un ayuno de ocho horas, las personas interrumpen la prueba de resonancia para calmar su hambre y luego reanudan el examen. Este estudio permitió comparar la actividad cerebral de las personas hambrientas y luego saciadas, y se pudo observar que en los hambrientos se les estimulaba la amígdala

cuando observaban alimentos, mientras que en los saciados no se veía ninguna reacción (LaBar, 2001, citado en Grimm, 2007).

Además de los ejemplos expuestos en los párrafos anteriores, se sabe que en personas obesas se ha encontrado asociación entre una baja actividad de la enzima monoamino-oxidasa y un IMC mayor o igual a 35 kg/m². Las enzimas monoamino-oxidasa A y B participan en el catabolismo de dopamina y serotonina y sus genes se encuentran ubicados en el cromosoma X, por lo tanto, estos genes tienen mayor incidencia de obesidad en mujeres que en hombres.

En la dimensión conductual, además de los cambios comportamentales influidos por modificaciones genéticas, como mostramos en los párrafos anteriores, existe otro punto de vista que es el de los sistemas de comportamiento heredados socialmente. Es decir, la transmisión y adquisición de procesos o costumbres que resultan en la reconstrucción de las conductas, comportamientos o preferencias en los descendientes de una especie que se transmiten de generación en generación (Jablonka y Lamb, 2005).

Las preferencias alimenticias a las cuales se somete los niños en diferentes culturas culinarias o grupos étnicos, ayudan a formar las preferencias alimenticias en la edad adulta y se transmiten a las siguientes generaciones. Se ha encontrado, por ejemplo, que bebés cuyas madres consumieron abundante jugo de zanahoria durante los últimos tres meses de gestación o durante el periodo de lactancia, prefieren consumir el cereal preparado en este jugo que en agua. Este comportamiento se explica porque a través del líquido amniótico o por medio de la leche, se proporcionan no sólo nutrientes sino trazas de sustancias que la madre ha consumido. Pero no debemos desconocer que los comportamientos alimentarios también cambian durante el tiempo de vida de un individuo por otros procesos de aprendizaje social durante las experiencias propias y colectivas (Jablonka y Lamb, 2005).

Si tenemos en cuenta este punto de vista de los comportamientos socialmente heredados, podemos decir que, en la actualidad, en las diferentes culturas, los hábitos alimentarios, además de estar

cambiando, se están heredando socialmente; con la consecuente problemática epidemiológica y de salud pública que está marcando a las sociedades modernas.

DIMENSIÓN SIMBÓLICA

Si bien, como hemos expresado en las secciones anteriores del presente capítulo, la obesidad puede explicarse por la interacción de factores genéticos y ambientales, también es claro que hay aspectos del comportamiento humano y construcciones culturales sin las cuales cualquier discusión acerca de este fenómeno sería incompleta. En las páginas que se presentan a continuación, y que nos sirven para el cierre de este capítulo, nos referiremos a aquellos aspectos de naturaleza simbólica vinculados con la obesidad, elementos que deben ser considerados como introductorios para reflexiones posteriores y que invitan a nuestros lectores a construir un modelo de obesidad que, además de los aspectos genéticos y epigenéticos, considere otros de naturaleza sociocultural.

A diferencia de otros animales, los humanos tenemos la capacidad de comunicarnos con lenguajes simbólicos. Expresarnos con la música, formalizar principios matemáticos, describir una reacción química, expresar nuestros sentimientos a través de la poesía, escribir la historia de nuestras culturas son desarrollos que sólo la especie humana puede realizar. La capacidad de organizar, transferir y adquirir información, nos hace humanos y diferentes, y es la habilidad para pensar y comunicarnos con el uso de múltiples lenguajes la que nos permite, entre otros aspectos, construir cultura. En términos de Jablonka y Lamb (2005), la racionalidad, las habilidades lingüística y artística y la religiosidad son facetas del pensamiento simbólico y de la comunicación; entienden un sistema simbólico como un sistema sujeto a reglas en donde los símbolos se refieren a objetos, procesos y sus relaciones en el mundo, pero que también evocan y hacen referencia a otros símbolos dentro del mismo

sistema. Gracias al sistema simbólico de comunicación podemos referirnos al pasado y al futuro, así como a fenómenos aprehendidos por la vía de los sentidos o mediante el ejercicio en el plano de las ideas. Debido a estas características, los símbolos tienen enorme potencial para transmitir información.

Tanto en la transmisión de la información simbólica como de la genética se transmite información latente; la transmisión simbólica se caracteriza, entre otros aspectos, porque va más lejos que la genética debido a que los símbolos son convenciones compartidas socialmente y pueden ser cambiadas y transmitidas dentro de otras convenciones a través de sistemas comportamentales. Las diferencias en hábitos culturales y creencias entre diferentes sociedades, muestran que los sistemas simbólicos son formas muy eficientes de transmitir información (Jablonka y Lamb, 2005). Hallar diversas representaciones de la obesidad en distintas culturas y temporalidades nos da indicios del gran poder que tiene la dimensión simbólica para individuos y sociedades. Asimismo, nos puede dar luces acerca de cómo la información representada simbólicamente pasa de una generación a otra y de cómo los símbolos constituyen cultura.

Son diversas las ideas que acerca de la obesidad se han construido a lo largo de la historia. Éstas van desde los postulados aristotélicos, como la primera visión lógica y racional para la obesidad, hasta los de Hipócrates y Galeno. De acuerdo con Puerto:

En el sistema fisiológico galenista no hay circulación sanguínea. La sangre se elabora en el corazón tras la digestión y va a alimentar la carne. La obesidad, por tanto, es un problema de difícil interpretación. Consideran o bien que se ha producido una degeneración de la digestión al convertir los alimentos en sangre y, en su lugar, se ha producido flema, o bien que, en ese proceso degenerativo de la digestión alimenticia, en lugar de sangre se ha producido agua. El exceso de peso es considerado debido a la acumulación, o bien de agua, o bien de flema. Por eso, muchos médicos primitivos no diferencian entre la gordura y la hidropesía (Puerto, 2015).

Desde una perspectiva anatómo-fisiológica, de la obesidad se derivan procesos orientados a la expulsión de humores, flema y agua. En los siglos X y XI se asociaba la obesidad con dificultades de movilidad y respiración, muerte súbita, infertilidad y pérdida de la libido (Puerto, p. 356). Los tratamientos se acompañaban de dietas e incluían sangrías. Ya en el siglo XVII se recomendaba la ingesta de vinagres, limón y algunos ácidos para el tratamiento de la obesidad. A partir de esta fecha surge un sinnúmero de estrategias como baños de aguas termales, aplicación de electricidad, purgantes, masajes, entre muchos otros.

Los párrafos anteriores tienen como su único propósito situar el fenómeno de la obesidad en una perspectiva histórico-cultural. Si bien podemos explicar este fenómeno haciendo referencia a secuencias de bases purinas y pirimidinas de los ácidos nucleicos, también los podemos realizar incorporando, en las explicaciones y comprensiones, asuntos ambientales, personales y culturales. De tal manera que reconocer la obesidad como un fenómeno complejo y multidimensional nos brinda nuevos aspectos a tener en cuenta no sólo para entender en profundidad mencionado fenómeno, sino, además, para construir conjuntamente líneas de pensamiento y de acción para transformar las prácticas nutricionales, de estilos de vida y culturales que más directamente inciden sobre la obesidad de las personas y de las comunidades.

Aunque los procesos bioquímicos que explican la obesidad de las personas son claros en la actualidad, no sucede igual con la comprensión de las otras tres dimensiones de la evolución descritas por Jablonka y Lamb (2005). Dados los alcances de este capítulo, concluimos con algunas preguntas que invitan a la reflexión en estas otras dimensiones: ¿cuáles han sido las relaciones entre la obesidad, la estética, la belleza y el arte, a lo largo de la historia y cómo han incidido sobre el comportamiento de sujetos y comunidades? ¿Cómo se constituyó históricamente la imagen de salud y de poder en personas con ciertos grados de obesidad y qué vínculos se establecen en la actualidad sobre estas categorías? ¿Cómo ha evolucionado a

través de la historia de la humanidad el fenómeno de la obesidad? ¿Cuál ha sido el papel de la iglesia en torno a la obesidad? ¿Qué saberes de sentido común y mitológicos influyen hoy en el comportamiento y toma de decisiones de las personas relacionadas con la obesidad? ¿Qué hace que las personas y las comunidades adquieran prácticas efectivas para el control del peso? ¿Cuáles son los lineamientos nacionales e internacionales en cuanto a políticas públicas en salud relacionadas con el control de la obesidad en las comunidades?

CONCLUSIÓN

El fenómeno de la obesidad es multidimensional. Podemos adelantar explicaciones centradas en una narrativa científica en la cual identificamos las complejas rutas metabólicas, las diversas organelas celulares, células, tejidos y sistemas que participan de manera activa en los procesos anabólicos y catabólicos responsables de la transformación de unas sustancias en otras con la consecuente acumulación de calorías propia de la obesidad. De igual manera, podemos enriquecer esta narrativa científica si consideramos su interacción dinámica con aspectos ambientales; de tal forma que no son exclusivamente los genes, y la información que ellos albergan, los responsables de fenómenos como el de la obesidad; en otras palabras, los genes son “sensibles” a la presión del ambiente que sobre ellos se ejerce. El conocimiento detallado de las interacciones entre las dimensiones genética y epigenética de la obesidad nos facilita una comprensión más integral de un fenómeno que décadas atrás fue visto desde la dimensión científica del ámbito de las ciencias biológicas.

Dos lecturas adicionales, sin duda, enriquecen aún más nuestras comprensiones acerca de la obesidad. Una de ellas referida a asuntos relacionados con los sujetos y su toma de decisiones, decisiones que están mediadas por procesos de mercadeo, medios de

comunicación y, en general, por la sociedad del consumo. La otra referida de manera específica a la herencia simbólica, mediante la cual nos asumimos como sujetos culturales.

Aun cuando el énfasis de este capítulo reside en presentar con algún detalle las bases biológicas de la obesidad, también nos interesa lograr una comprensión multidimensional de ésta; y como fenómeno tanto biológico como cultural, lograr sinergias con los otros capítulos que componen el libro en su conjunto. En tal sentido, reconocer que México ocupa el primer puesto en obesidad infantil y el segundo en obesidad del adulto, a nivel mundial, nos invita a hacer de éste un problema que deba ser asumido desde instancias de diversa naturaleza: política, económica, social, clínica y educativa, entre otras.

De especial interés en nuestro caso es promover –en la medida de lo posible– la comprensión y la prevención de este fenómeno desde la escuela. Se requieren acciones formativas orientadas al logro de procesos de autorregulación de los ciudadanos orientados a mantener el peso adecuado mediante el ejercicio físico y la adopción de una dieta saludable.

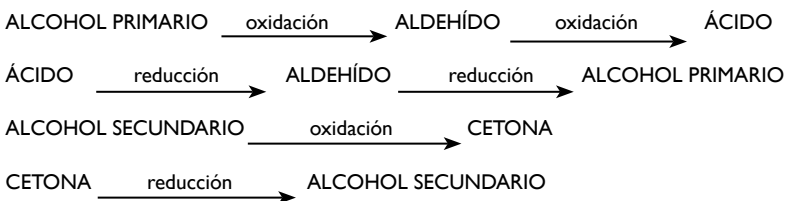
ANEXO 1

TIPOS DE REACCIONES BIOQUÍMICAS Y SUS CATALIZADORES BIOLÓGICOS

En general, las enzimas son moléculas proteicas que cumplen la función de ser catalizadores biológicos. A continuación, se describen las seis clases de enzimas y se proponen algunos ejemplos de las reacciones catalizadas por cada clase.

Clase 1. Oxidoreductasas: catalizan reacciones de oxidación-reducción, en este tipo de reacción una sustancia (sustrato) se oxida y otra sustancia (cosustrato o coenzima) se reduce o al contrario el sustrato se puede reducir y el cosustrato se oxida. La oxidación es un proceso químico que adiciona o fija oxígeno; la pérdida de hidrógeno en una sustancia también es una oxidación y la pérdida de electrones en una especie química es oxidación. La reducción por el contrario es el proceso químico que adiciona hidrógeno, gana electrones o pierde oxígeno.

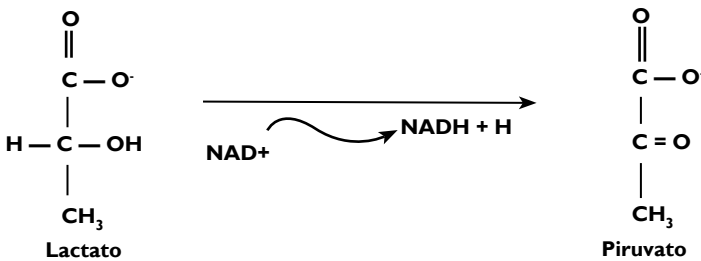
Algunas biomoléculas como los monosacáridos son susceptibles de oxidar por ser compuestos poli-hidroxilados y pueden sufrir reducciones de su función aldehído o cetona. Es importante recordar que cuando un alcohol primario se oxida, puede originar aldehídos o ácidos carboxílicos y, cuando se oxida un alcohol secundario, se forma una cetona porque en el proceso pierde hidrógeno y/o gana oxígeno. Una cetona al reducirse produce un alcohol secundario; un aldehído se reduce y origina alcohol primario y un ácido por reducción forma aldehído; las reducciones se llevan a cabo por la ganancia de hidrógeno y/o pérdida de oxígeno. Por ejemplo:



Los monosacáridos sufren reacciones de oxidación-reducción en las células y dichos procesos suceden gracias a la acción catalizadora de las enzimas óxidoreductasas. En forma general, cuando un azúcar pierde hidrógenos, la enzima que actúa es una deshidrogenasa (una subclase de enzimas óxidoreductasas).

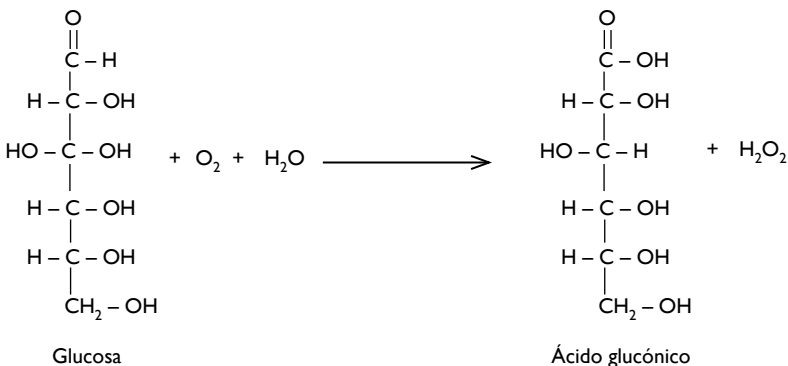
Las enzimas se nombran tomando como primera palabra el nombre del sustrato sobre el cual actúan y como segunda palabra la clase de enzima que cataliza la reacción colocando el sufijo “asa”. Por ejemplo, si la glucosa pierde hidrógenos para oxidarse, la enzima se llama glucosa deshidrogenasa.

Las deshidrogenasas catalizan las reacciones ayudadas por las coenzimas NAD (niacinamida adenina dinucleótido) y FAD (flavina adenina dinucleótido) que cumplen la función de segundos sustratos. Es decir, si el sustrato pierde hidrógenos, la enzima los gana (principio de conservación de la materia) y si el sustrato gana hidrógeno, entonces la coenzima es la que pierde los hidrógenos. Por ejemplo:



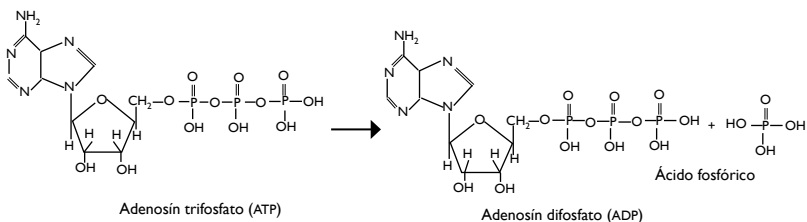
En esta reacción el lactato perdió 2 átomos de hidrógeno y por lo tanto se deshidrogenó, mientras que la coenzima NAD se redujo.

En la siguiente reacción la glucosa sufre un proceso de oxidación por acción de la glucoxidasa para producir ácido glucónico como producto principal y peróxido de hidrógeno como producto secundario:



Clase 2. Transferasas: esta clase de enzimas transfieren grupos químicos de un compuesto a otro compuesto y los grupos transferidos pueden ser grupos fosforilo, grupos carboxilo, grupos cetona, grupos aldehído, grupos amino, entre otros.

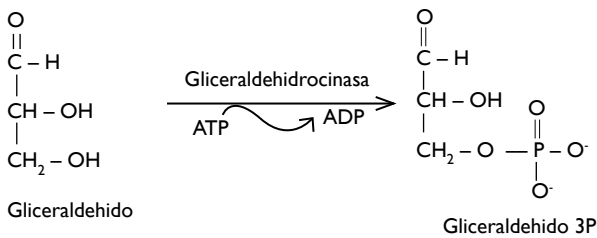
Por ejemplo, la fosforilación de los monosacáridos es una reacción de transferencia de un grupo fosforilo de una molécula del ATP al azúcar; cuando el ATP libera un grupo fosforilo queda convertido en ADP (adenosín difosfato) y el azúcar queda fosforilado al recibir el grupo fosforilo. El adenosín trifosfato (ATP) es una molécula importantísima en nuestro organismo porque transporta y transmite la energía que necesitan las células de los seres vivos. Observemos la hidrólisis de una molécula de ATP:



Los grupos fosforilo, en la estructura del ATP, están unidos por enlaces anhídrido y almacenan 7.3 kcal. Si se quiere romper por ejemplo el último enlace anhídrido, es necesario hacerlo a través de una

hidrolasa y la hidrólisis del enlace anhídrido libera 7.3 kilocalorías (-7.3 kcal).²

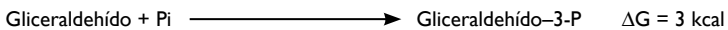
Si la energía es almacenada en una reacción celular, el proceso se denomina endergónico, pero si la energía se libera el proceso es exergónico. En la reacción la enzima gliceraldehido-cinasa (fosfo-transferasa) transfiere un grupo fosforilo desde una molécula de ATP al gliceraldehido para convertirlo en gliceraldehido-3-P. El enlace que se forma entre el grupo fosforilo y el alcohol del carbono 3 es un enlace fosfo-éster que almacena 3.3 kcal:



La fosforilación del gliceraldehído no sucede en una sola etapa sino en dos: primero debe hidrolizarse la molécula de ATP para dejar libre el grupo fosforilo:

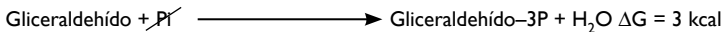
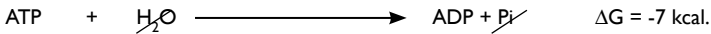


Segundo, el gliceraldehído se une al fosfato inorgánico proveniente del ATP, para formar el gliceraldehído-3-P:



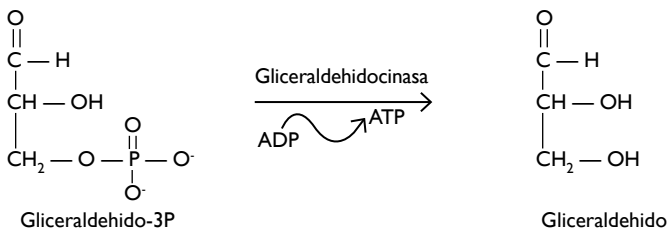
Al formarse el gliceraldehído 3-P se almacenan 3 kcal porque se origina un enlace fosfo-éster. Si sumamos las dos semirreacciones tenemos:

² En química la energía almacenada en un enlace tiene signo (+) y la energía liberada tiene signo (-). ΔG = es el cambio de energía en una reacción.

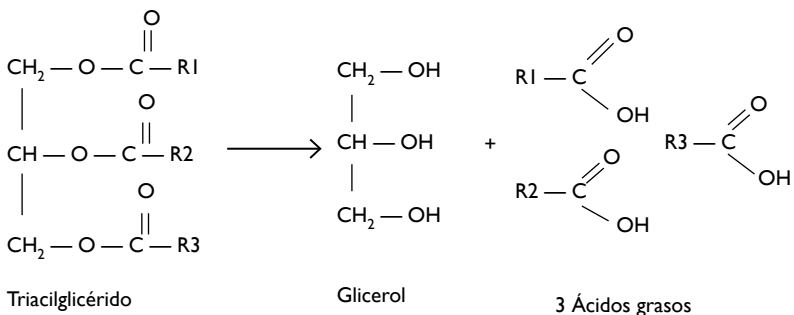


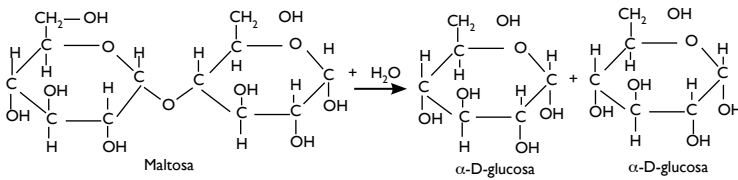
El cambio de energía para la reacción global equivale a -4 kcal., esto quiere decir que al romperse el enlace anhídrido del ATP se liberan -7 kcal. (Reacción exergónica) y la formación del enlace fosfoéster del gliceraldehído-3 P sólo requiere 3 kcal (reacción endergónica); razón por la cual hay energía suficiente para que se lleve al cabo la fosforilación del azúcar.

A continuación, se presenta la formación de ATP a partir del gliceraldehído-3P. El lector puede analizar si esta reacción es posible termodinámicamente.

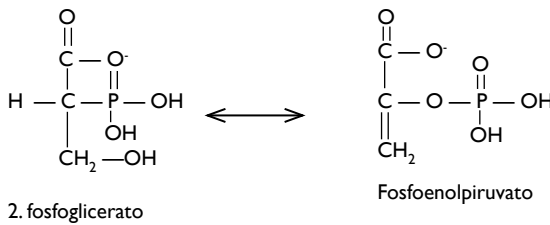


Clase 3. Hidrolasas: las hidrolasas rompen enlaces en presencia de agua. A continuación, se presenta la hidrólisis de un disacárido y la hidrólisis de un triglicérido.

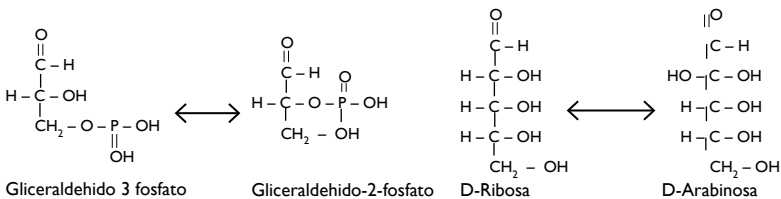




Clase 4. Liasas: son enzimas que catalizan el rompimiento de enlaces en ausencia de agua. En la siguiente reacción una molécula de agua es eliminada del 2-fosfoglicerato:

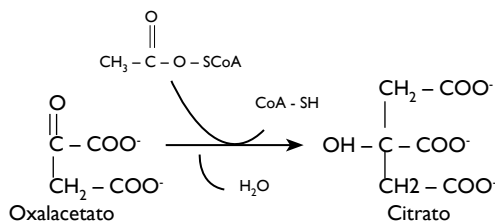


Clase 5. Isomerasas: estas enzimas interconvierten isómeros entre sí, por ejemplo, pueden catalizar la conversión de isómeros de grupo funcional, reacciones de epimerización y cambio de posición de grupos químicos en un mismo compuesto. En el primer ejemplo mostrado a continuación, el grupo fosforilo cambia de posición del carbono 3 al carbono 2, por acción de una enzima denominada fosfoglicerato mutasa. En el segundo ejemplo, el grupo OH del carbono 2 cambia de posición por acción de una enzima denominada pentosa epimerasa.



Clase 6. Ligasas: son enzimas que catalizan la unión de compuestos simples para formar moléculas más complejas. En el ejemplo

propuesto a continuación, se observa la condensación de una molécula de oxalacetato (de cuatro átomos de carbono) con una molécula de acetil-CoA (de dos átomos de carbono) para formar citrato (de seis átomos de carbono), unión catalizada por citrato sintasa, una enzima que no requiere energía proveniente del ATP sino del enlace tio-éster macroérgico de la molécula de acetil-CoA.



REFERENCIAS

- Baynes, J. y Dominiczak, M. (2006a). Función del tracto gastrointestinal. En *Bioquímica médica* (p. 125). Madrid, España: Elsevier.
- Baynes, J. y Dominiczak, M. (2006b). Biosíntesis y almacenamiento de ácidos grasos en el hígado y tejido adiposo. En *Bioquímica Médica* (pp. 204-209). Madrid, España: Elsevier.
- Dobrow, I., Kamenetz, C. y Devlin, M. (2002). Psychiatric aspects of obesity. *Rev Bras Psiquiatr*, 24 (suplemento III), 63-67.
- Camarena, B. (2004). Obesidad. Base genética. *Investigación y Ciencia*, (339), 34.
- Freedman, D. H. (1994). Combatir la obesidad. *Investigación y Ciencia*, (415), 25-31.
- Gibbs, W. W. (1996). La obesidad. *Investigación y Ciencia*, (241), 70-77.
- Gutiérrez-Ruiz, J., Velázquez-Paniagua, M. y Prieto-Gómez, B. (2011). El tejido adiposo como órgano maestro en el metabolismo. *Revista de endocrinología y nutrición*, 19(4), 154-162.
- Grimm, O. (2007). Obesidad: el sobrepeso y la obesidad se han convertido en enfermedades sociales. Pese a una difusión creciente de los conocimientos sobre la alimentación, asistimos a una tendencia a consumir más de lo necesario. ¿Por qué? *Mente y cerebro*, (24), 70-73.
- Havel, P. J., Townsend, R., Chaump, L. y Teff, K. (1999). High-fat meals reduce 24-h circulating leptin concentrations in women. *Diabetes*, 48(2), 334-341.
- Herrera, E. (1991). *Bioquímica*. México: Nueva Editorial Interamericana.

- Ioffe, E., Moon, B., Connolly, E. y Friedman, J. (1998). Abnormal regulation of the leptin gene in the pathogenesis of obesity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(20), 11852-11857.
- Jablonska, E. y Lamb, M. J. (2005). Evolution in four dimensions: Genetic. *Epigenetic, Behav.*
- Johnson, R. y Andrews, P. (2010). Fructose, uricase, and the back-to-Africa hypothesis. *Evolutionary Anthropology: Issues, News, and Reviews*, 19(6), 250-257.
- Johnson, R. y Andrews, P. (2016). El gen de la obesidad. Una mutación genética en nuestros antepasados primates puede ser la causa de la actual pandemia de obesidad y diabetes. *Investigación y Ciencia*, (473), 28-33.
- Johnson, R., Feig, D., Herrera-Acosta, J. y Kang, D. (2005). Resurrection of uric acid as causal risk factor in essential hypertension. *Hypertension*, 45,18-20.
- Kim, K. H., Lee, K., Moon, Y. S. y Sul, H. S. (2001). A cysteine-rich adipose tissue-specific secretory factor inhibits adipocyte differentiation. *Journal of Biological Chemistry*, 276(14), 11252-11256.
- Kratzer, J., Lanaspá, M., Murphy, M., Cicerchi, C., Graves, C., Tipton, P. y Gaucher, E. (2014). Evolutionary history and metabolic insights of ancient mammalian uricases. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(10), 3763-3768.
- Lehninger, A. L. (2003). *Bioquímica*. Barcelona, España: Ediciones Omega.
- López, M. y Vidal-Puig, A. (2007). Claves para entender la pandemia de obesidad. *Mente y Cerebro*, (24), 74-83.
- Mera, P., Ferron, M. y Mosialou, I. (2018). Regulation of energy metabolism by bone-derived hormones. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 8(6).
- Minokoshi, Y., Kim, Y. B., Peroni, O. D., Fryer, L. G., Müller, C., Carling, D. y Kahn, B. B. (2002). Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature*, 415(6869), 339.
- Murray, R., Granner, D. y Rodwell, V. (2007). *Harper. Bioquímica ilustrada*. México: El Manual Moderno.
- Nassar, M. (1986). *Química médica*. Barranquilla, Colombia: Tipografía y Litografía Dover.
- Orrego, M., Tamayo, Ó. E. y Ruiz, F. (2016). *Unidades didácticas para la enseñanza de las ciencias*. Manizales, Colombia: Editorial Universidad Autónoma de Manizales.
- Tamayo, Óscar E., Orrego, Mary y Dávila, Alba R. (2014). Modelos explicativos de estudiantes acerca del concepto de respiración. *Bio-grafía Escritos sobre la biología y su enseñanza*, 7(13), 129-145.
- Palou, A., Bonet, M. L., Picó, C. y Rodríguez, A. M. (2004). Nutrigenómica y obesidad. *Rev Med Univ Navarra*, 48(2), 36-48.
- Park, H. K. y Ahima, R. S. (2015). Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism*, 64(1), 24-34.

- Puerto-Sarmiento, F. (2015). La evolución histórica de las bases científicas de la obesidad. Segundo curso avanzado sobre obesidad. Recuperado de <http://anales.ranf.com/obesidad2015/files/assets/basic-html/page120.html>
- Ravussin, E., & Tataranni, P. A. (1997). Dietary fat and human obesity. *Journal of the American Dietetic Association*, 97(7), S42-S46.
- Ravussin, E., Valencia, M., Esparza, J., Bennett, P. y Schulz, L. (1994). Effects of a traditional lifestyle on obesity in Pima Indians. *Diabetes Care*, 17(9), 1067-1074.
- Rosenbaum, M. y Leibel, R. L. (2014). 20 years of leptin: role of leptin in energy homeostasis in humans. *Journal of Endocrinology*, 223(1), T83-T96.
- Ruderman, N. B., Park, H., Kaushik, V. K., Dean, D., Constant, S., Prentki, M. y Saha, A. K. (2003). AMPK as a metabolic switch in rat muscle, liver and adipose tissue after exercise. *Acta physiologica Scandinavica*, 178(4), 435-442.
- Vidal-Puig, A. (2002). Bioquímica de la obesidad. Proteínas mitocondriales. *Investigación y Ciencia*, (310), 36-37.
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Telang, F., Fowler, J. S., Thanos, P. K., Logan, J. y Pradhan, K. (2008). Low dopamine striatal D2 receptors are associated with prefrontal metabolism in obese subjects: possible contributing factors. *Neuroimage*, 42(4), 1537-1543.
- Warne, J. (2003). New perspectives on endocrine signalling: tumor necrosis factor α : a key regulator of adipose tissue mass. *J Endocrinol* 2003, 177, 351-5.
- Yamauchi, T., Kamon, J., Minokoshi, Y. A., Ito, Y., Waki, H., Uchida, S. y Eto, K. (2002). Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature medicine*, 8(11), 1288.